

フルオロメチル) フェニル基、2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-(メチルスルファニル)-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-(1-ピロリジノ)-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、及び2-モルホリノ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基であり、さらに好適には、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル基、2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基、及び3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基であり、最も好適には、2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル基である。

Eの定義における「置換基(ただし、 $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基を除く)を有していてもよいフェニル基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられ、好適には、置換基群 $\gamma-3e$ として定義される、ハロゲン原子、ニトロ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、及び置換基を有していてもよいアシル基である。

置換基群 $\gamma-3e$ の定義における「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」と同様の基が挙げられ、該置換基としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」としては、好適には、無置換のヒドロキシ基、及び置換基を有していてもよい炭化水素-オキシ基であり、さらに好適には、置換基群 $\gamma-4e$ として定義される、無置換のヒドロキシ基、及び置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基であり、特にさらに好適には、無置換のヒドロキシ基、及びメトキシ基である。

置換基群 $\gamma-3e$ の定義における「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換

基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、好適には、置換基群 $\gamma-4e$ として定義される、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基、及び置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキレン基であり、さらに好適には、メチル基、tert-ブチル基、フェニル基、及び 1, 1, 4, 4-テトラメチルブタン-1, 4-ジイル基である。

置換基群 $\gamma-3e$ の定義における「置換基を有していてもよいアシル基」としては、上記「置換基を有していてもよいアシル基」の定義において例示した基と同様の基が挙げられ、該置換基としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいアシル基」としては、好適には、置換基を有していてもよい炭化水素-カルボニル基、及び置換基を有していてもよい炭化水素-オキシカルボニル基であり、さらに好適には、置換基群 $\gamma-4e$ として定義される、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル-カルボニル基、及び置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基であり、さらに特に好適には、アセチル基及びメトキシカルボニル基である。

E の定義における「置換基（ただし、 $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基を除く）を有していてもよいフェニル基」としては、好適には、フェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、3, 4, 5-トリクロロフェニル基、ペンタフルオロフェニル基、3, 5-ジニトロフェニル基、3, 5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル基、2, 5-ジメトキシフェニル基、3, 5-ジメトキシフェニル基、3, 5-ジメチルフェニル基、2, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル基、3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル基、5- (1, 1-ジメチル) エチル-2-メトキシフェニル基、3, 5, 5, 8, 8-ペンタメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル基、ビフェニル-3-イル基、4-メト

キシビフェニルー 3-イル基、3-アセチルフェニル基、及び 3, 5-ビス (メトキシカルボニル) フェニル基であり、さらに好適には、2, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル基、3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル基、及び 5- (1, 1-ジメチル) エチルー 2-メトキシフェニル基である。

E の定義における「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」の「ヘテロアリール基」としては、上記「ヘテロ環基」の定義における「単環式ヘテロアリール基」及び「縮合多環式ヘテロアリール基」と同様の基が挙げられる。好適には、5 ないし 13 員のヘテロアリール基であり、さらに好適には、チエニル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、インドリル基、及びカルバゾリル基であり、最も好適には、チアゾリル基である。

上記 E の定義における「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。

上記 E の定義における「置換基を有していてもよいチアゾリル基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。好適には、置換基群 $\gamma-5e$ として定義される、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいヘテロ環基、及び置換基を有していてもよいアシル基である。

置換基群 $\gamma-5e$ の定義における「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、好適には、置換基群 $\gamma-6e$ として定義される、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基、及び置換基を有していてもよい $C_7 \sim C_{16}$ のアラルキル基であり、さらに好適には、メチル基、エ

チル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基、カルボキシメチル基、トリフルオロメチル基、フェニル基、4-フルオロフェニル基、3-(トリフルオロメチル)フェニル基、ペンタフルオロフェニル基、及びベンジル基である。

置換基群 $\gamma-5e$ の定義における「置換基を有していてもよいヘテロ環基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいヘテロ環基」としては、好適には、置換基群 $\gamma-6e$ として定義される、置換基を有していてもよい6員の非芳香族ヘテロ環基であり、さらに好適には、ピペリジノ基、モルホリノ基、4-メチルピペリジン-1-イル基、及び4-フェニルピペリジン-1-イル基である。

置換基群 $\gamma-5e$ の定義における「置換基を有していてもよいアシル基」としては、上記「置換基を有していてもよいアシル基」の定義において例示した基と同様の基が挙げられ、該置換基としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいアシル基」としては、好適には、置換基を有していてもよい炭化水素-カルボニル基、置換基を有していてもよい置換基を有していてもよいカルバモイル基、及び炭化水素-オキシカルボニル基であり、さらに好適には、置換基群 $\gamma-6e$ として定義される、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル-カルボニル基、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール-カルボニル基、及び置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基であり、さらに特に好適には、*N*-メチルカルバモイル基、*N*-エチルカルバモイル基、*N*-イソプロピルカルバモイル基、*N*-(2-フェネチル)カルバモイル基、アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、及びエトキシカルボニル基である。

Eの定義における「置換基を有していてもよいチアゾリル基」としては、好適には、5-ブromo-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル

基、5-ブromo-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-シアノ-4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル基、4-[(1,1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル基、5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、4-(1,1-ジメチル)エチル-5-エチルチアゾール-2-イル基、5-メチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、4-イソプロピル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、4-ベンジル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、4-(1,1-ジメチル)エチル-5-[(2,2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル基、5-アセチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(エトキシカルボニル)チアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、4-(1,1-ジメチル)エチル-5-ピペリジノチアゾール-2-イル基、4-(1,1-ジメチル)エチル-5-モルホリノチアゾール-2-イル基、4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-フェニルピペリジン-1-イル)チアゾール-2-イル基、4-(1,1-ジメチル)エチル-5-(4-メチルピペリジン-1-イル)チアゾール-2-イル基、4,5-ジフェニルチアゾール-2-イル基、4-フェニルチアゾール-2-イル基、4,5-ジメチルチアゾール-2-イル基、2-チアゾリル基、5-メチルチアゾール-2-イル基、4-エチル-5-フェニルチアゾール-2-イル基、5-カルボキシメチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-メチルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-エチルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-イソプロピルカルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-(2-フェネチル)カルバモイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、4-(n-ブチル)-5-フェニルチアゾール-2-イル基、4-メチル-5-[(3-トリフルオロメチル)フェニル]チアゾール-2-イル基、及び5-(4-フルオロフェニル)-4-メチルチアゾール-2-イル

ル基であり、さらに好適には、4 - (1, 1 - ジメチル) エチル - 5 - [(2, 2 - ジメチル) プロピオニル] チアゾール - 2 - イル基である。

上記一般式(I - 1)において、 Z^1 は、5位に置換基を有していてもよい2 - ヒドロキシフェニル基、又は5位に置換基を有していてもよい2 - アセトキシフェニル基である。

E^1 の定義における「 $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基2個で置換されたフェニル基 (該フェニル基は $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基2個の他に、さらに置換基を有していてもよい)」の「 $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基」としては、上記「 $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基」の定義において例示した基と同様の基が挙げられる。該「(該フェニル基は $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基2個の他に、さらに置換基を有していてもよい)」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「 $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基2個で置換されたフェニル基 (該フェニル基は $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基2個の他に、さらに置換基を有していてもよい)」としては、好適には、1個以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基2個で置換されたフェニル基 (該フェニル基は、1個以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基2個の他にさらに置換基を有していてもよい) であり、さらに好適には、3個以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基2個で置換されたフェニル基 (該フェニル基は、1個以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基2個の他にさらに置換基を有していてもよい) であり、特にさらに好適には、3個以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基2個で置換されたフェニル基である。これら2個の置換基は、フェニル基上の2位及び5位、又は3位及び5位で置換されていることが好ましい。

$R^{1 \cdot 2}$ 、 $R^{1 \cdot 3}$ 及び $R^{1 \cdot 5}$ の定義における「3個以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基」としては、最も好適には、トリフルオロメチル基である。

E^1 は、好適には、3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル基、又は2, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル基であり、最も好適には、2, 5 - ビ

ス（トリフルオロメチル）フェニル基である。

A¹は、水素原子及びアセチル基であり、好適には、水素原子である。

R^{1z}の定義における「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」と同様の基が挙げられ、該置換基としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」としては、好適には、置換基を有していてもよい炭化水素－オキシ基であり、さらに好適には、置換基を有していてもよいC₁～C₆のアルコキシ基であり、特にさらに好適には、メトキシ基である。

R^{1z}の定義における「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基を有していてもよいアミノ基」と同様の基が挙げられ、該置換基としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、好適には、ジ（炭化水素）－アミノ基及び炭化水素－カルボニル－アミノ基であり、さらに好適には、ジ（C₁～C₆アルキル）－アミノ基及びC₆～C₁₀のアリール－カルボニル－アミノ基であり、特にさらに好適には、ジメチルアミノ基及びベンゾイルアミノ基である。

R^{1z}の定義における「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、好適には、置換基を有していてもよいC₁～C₆のアルキル基、置換基を有していてもよいC₁～C₆のハロゲン化アルキル基、置換基を有していてもよいC₂～C₆のアルケニル基、置換基を有していてもよいC₂～C₆のアルキニル基、置換基を有していてもよいC₆～C₁₀のアリール基、及び置換基を有していてもよいC₇～C₁₆のアラルキル基であり、さらに好適には、メチル基、tert-ブチル基、1-ヒドロキシエチル基、1-（メトキシイミノ）エチル基、1-[(ベンジルオキシ)イミノ]エチル基、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、フェ

ニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2-フェニルエテン-1-イル基、2, 2-ジシアノエテン-1-イル基、2-シアノ-2-(メトキシカルボニル)エテン-1-イル基、2-カルボキシ-2-シアノエテン-1-イル基、エチニル基、フェニルエチニル基、(トリメチルシリル)エチニル基、フェニル基、及び2-フェネチル基である。

R^{1z}の定義における「置換基を有していてもよいヘテロ環基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいヘテロ環基」としては、好適には、置換基を有していてもよいヘテロアリール基であり、さらに好適には、置換基を有していてもよい5ないし6員のヘテロアリール基であり、特にさらに好適には、2-チエニル基、3-チエニル基、1-ピロリル基、2-メチルチアゾール-4-イル基、及び2-ピリジル基である。

R^{1z}の定義における「置換基を有していてもよいアシル基」としては、上記「置換基を有していてもよいアシル基」の定義において例示した基と同様の基が挙げられ、該置換基としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいアシル基」としては、好適には、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、置換基を有していてもよい炭化水素-カルボニル基、置換基を有していてもよい炭化水素-オキシ-カルボニル基、置換基を有していてもよいヘテロ環-カルボニル基、及び置換基を有していてもよいヘテロ環-スルホニル基であり、さらに好適には、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基、置換基を有していてもよいC₁~C₆のアルキル-カルボニル基、置換基を有していてもよいC₁~C₆のアルコキシ-カルボニル基、置換基を有していてもよい5員のヘテロアリール-スルホニル基、及び置換基を有していてもよい6員の非芳香族ヘテロ環-スルホニル基であり、さらに特に好適には、[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]

カルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジメチルスルファモイル基、アセチル基、イソブチリル基、メトキシカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、4-ベンジルピペリジノカルボニル基、及び（ピロール-1-イル）スルホニル基である。

R^{12} の定義における「置換基を有していてもよいウレイド基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいウレイド基」としては、好適には、3-フェニルウレイド基である。

R^{12} の定義における「置換基を有していてもよいチオウレイド基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいチオウレイド基」としては、好適には、（3-フェニル）チオウレイド基である。

R^{12} の定義における「置換基を有していてもよいジアゼニル基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいジアゼニル基」としては、好適には、（4-ニトロフェニル）ジアゼニル基及び{[(4-ピリジン-2-イル)スルファモイル]フェニル}ジアゼニル基である。

R^{12} としては、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよいヒドロキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいヘテロ環基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいウレイド基、置換基を有していてもよいチオウレイド基、及び置換基を有していてもよいジアゼニル基が挙げられ、好適には、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、及び置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基であり、最も好適には、ハロゲン原子である。

上記一般式（I-1）で定義される化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物（ただし、下記6化合物は除

く) はいずれも新規化合物であり、本物質発明に基づく化合物の用途に関しては特に限定されない。

- ・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド
- ・ N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド
- ・ 2-ヒドロキシ-N- [2, 3, 5-トリス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド

上記一般式 (I-2) において、 Z^2 は、5 位に置換基を有していてもよい 2-ヒドロキシフェニル基、及び 5 位に置換基を有していてもよい 2-アセトキシフェニル基である。

E^2 の定義における「3 位又は 5 位が、 $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基であるフェニル基 (該フェニル基は、3 位又は 5 位の $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基の他に、さらに置換基を有していてもよい (ただし、該置換基が $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基である場合は除く))」の「 $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基」としては、上記「 $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基」の定義において例示した基と同様の基が挙げられ、好適には、1 個以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基であり、さらに好適には、3 個以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ のアルキル基であり、最も好適には、トリフルオロメチル基である。該「(該フェニル基は、3 位又は 5 位の $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基の他に、さらに置換基を有していてもよい (ただし、該置換基が $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル

基である場合は除く))」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられ、好適には、置換基群 γ - 7 e として定義される、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員の非芳香族ヘテロ環基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基、及び置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキルスルファニル基であり、さらに好適には、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、メトキシ基、メチル基、1-ピロリジニル基、モルホリノ基、メチルスルファニル基である。

E^2 の定義における「3 位又は 5 位が、 $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基であるフェニル基 (該フェニル基は、3 位又は 5 位の $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基の他に、さらに置換基を有していてもよい (ただし、該置換基が $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基である場合は除く))」としては、好適には、3- (トリフルオロメチル) フェニル基、2-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル基、2-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2-クロロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、3-フルオロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、3-ブromo-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、4-クロロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル基、4-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル基、4-クロロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル基、2-ニトロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、4-ニトロ-3- (トリフルオロメチル) フェニル基、4-シアノ-3- (トリフルオロメチル) フェニル基、2-メチル-3- (トリフルオロメチル) フェニル基、2-メチル-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、4-メチル-3- (トリフルオロメチル) フェニル基、2-メトキシ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、3-メトキシ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基、4-メトキシ-3- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (メチルスルファニル) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、2- (1-ピロリジノ) -5- (トリフルオロメチル) フェニル基、及び 2-モルホリノ-5- (トリフルオロメチル) フェニル基である。

A²は、水素原子及びアセチル基であり、好適には、水素原子である。

R^{2z}としては、ハロゲン原子、C₁～C₆のアルキル基及びC₁～C₆のハロゲン化アルキル基が挙げられ、好適には、ハロゲン原子、メチル基、tert-ブチル基、トリフルオロメチル基、及びペンタフルオロエチル基である。

上記一般式（I-2）で定義される化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物（ただし、下記15化合物は除く）はいずれも新規化合物であり、本物質発明に基づく化合物の用途に関しては特に限定されない。

- ・ 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド
- ・ 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド
- ・ 2-ヒドロキシ-5-ヨード-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド
- ・ 5-クロロ-N-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ 5-クロロ-N-[5-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド
- ・ 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-[4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド
- ・ 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-N-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド
- ・ 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-N-[2-(6,6,6-トリフルオロヘキシルオキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド
- ・ 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(3-トリフルオロメチル-4-{[4-(トリフルオロメチル)スルファニル]フェノキシ}フェニル)ベンズアミド
- ・ N-[4-(ベンゾチアゾール-2-イル)スルファニル-3-(トリフルオ

ロメチル) フェニル] - 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンズアミド

・ 5 - クロロ - N - [2 - (4 - クロロフェノキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - ヒドロキシベンズアミド

・ 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N - [2 - (4 - メチルフェノキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド

・ 5 - クロロ - N - [2 - (4 - クロロフェニル) スルファニル - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - ヒドロキシベンズアミド

・ 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N - [2 - (1 - ナフチルオキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド

・ 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N - [2 - (2 - ナフチルオキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド

上記一般式 (I - 3) において、 Z^3 は、5 位に置換基を有していてもよい 2 - ヒドロキシフェニル基、及び 5 位に置換基を有していてもよい 2 - アセトキシフェニル基である。

$R^{3 \circ 2}$ 、 $R^{3 \circ 3}$ の定義における「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、好適には、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基であり、最も好適には、tert - ブチル基である。

$R^{3 \circ 2}$ 、 $R^{3 \circ 3}$ の定義における「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいヒドロキシ基」としては、好適には、 $C_1 \sim C_6$ のアルコキシ基であり、最も好適には、メトキシ基である。

$R^{3 \circ 5}$ の定義における「置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ の炭化水素基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよい $C_2 \sim C_6$ の炭化水

素基」としては、好適には、 $C_2 \sim C_6$ のアルキル基であり、最も好適には、*tert*-ブチル基である。

E^3 は、好適には、2, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル基、3, 5-ビス [(1, 1-ジメチル) エチル] フェニル基、及び5-(1, 1-ジメチル) エチル-2-メトキシフェニル基である。

A^3 は、水素原子及びアセチル基であり、好適には、水素原子である。

R^{3z} としては、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル基及び $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基が挙げられ、好適には、ハロゲン原子、メチル基、*tert*-ブチル基、トリフルオロメチル基、及びペンタフルオロエチル基である。

上記一般式 (I-3) で定義される化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物はいずれも新規化合物であり、本物質発明に基づく化合物の用途に関しては特に限定されない。

上記一般式 (I-4) において、 Z^4 は、5位に置換基を有していてもよい2-ヒドロキシフェニル基、及び5位に置換基を有していてもよい2-アセトキシフェニル基である。

R^{4e4} の定義における「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、好適には、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル基、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のハロゲン化アルキル基、及び置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール基であり、さらに好適には、メチル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基、フェニル基、及びペンタフルオロフェニル基である。

R^{4e5} の定義における「置換基を有していてもよいアシル基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいアシル基」としては、好適には、置換基を有していてもよい $C_1 \sim C_6$ のアルキル-カルボニル基、置換基を有していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ のアリール-カルボニル基、置換基を有していてもよい C_1

～C₆のアルコキシカルボニル基、であり、さらに好適には、アセチル基、ピバロイル基、及びベンゾイル基である。

R^{4e5}の定義における「置換基を有していてもよいヘテロ環基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよい」の定義における「置換基」と同様の基が挙げられる。該「置換基を有していてもよいヘテロ基」としては、好適には、置換基を有していてもよい6員の非芳香族ヘテロ環基であり、さらに好適には、ピペリジノ基、モルホリノ基、4-メチルピペラジーン-1-イル基、4-フェニルピペラジーン-1-イル基及びである。

E⁴は、好適には、5-ブロモ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル基、5-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-シアノ-4-[(1, 1-ジメチル)エチル]チアゾール-2-イル基、4-(1, 1-ジメチル)エチル-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル基、5-アセチル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-ベンゾイル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、4-(1, 1-ジメチル)エチル-5-(エトキシカルボニル)チアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-フェニルチアゾール-2-イル基、5-エトキシカルボニル-4-(ペンタフルオロフェニル)チアゾール-2-イル基、4-(1, 1-ジメチル)エチル-5-ピペリジノチアゾール-2-イル基、4-(1, 1-ジメチル)エチル-5-モルホリノチアゾール-2-イル基、4-(1, 1-ジメチル)エチル-5-(4-メチルピペリジーン-1-イル)チアゾール-2-イル基、及び4-(1, 1-ジメチル)エチル-5-(4-フェニルピペリジーン-1-イル)チアゾール-2-イルであり、最も好適には、4-(1, 1-ジメチル)エチル-5-[(2, 2-ジメチル)プロピオニル]チアゾール-2-イル基である。

A⁴は、水素原子及びアセチル基であり、好適には、水素原子である。

R^{4z}としては、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC₆～C₁₀のアリー

ル基、及び5員のヘテロアリアル基が挙げられ、好適には、ハロゲン原子、フェニル基、4-フルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、4-(トリフルオロメチル)フェニル基、1-ピロリル基、及び2-チエニル基である。

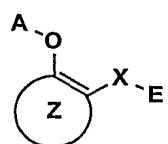
上記一般式(I-4)で定義される化合物若しくは薬理学的に許容されるその塩、又はそれらの水和物若しくはそれらの溶媒和物はいずれも新規化合物であり、本物質発明に基づく化合物の用途に関しては特に限定されない。

上記一般式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、及び(I-4)で表される化合物は塩を形成することができる。薬理学的に許容される塩としては、酸性基が存在する場合には、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等の金属塩、又はアンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、ジシクロヘキシルアンモニウム塩等のアンモニウム塩をあげることができ、塩基性基が存在する場合には、例えば、塩酸塩、臭酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸塩、あるいはメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、ケイ皮酸塩、乳酸塩等の有機酸塩をあげることができる。グリシンなどのアミノ酸と塩を形成する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、薬学的に許容される塩も好適に用いることができる。

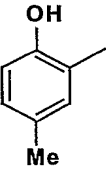
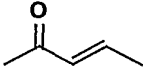
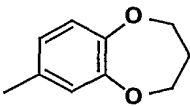
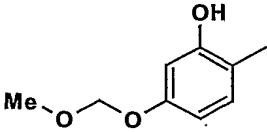
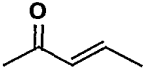
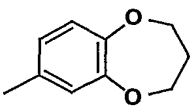
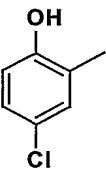

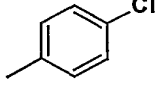
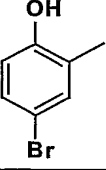
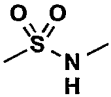
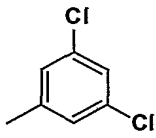
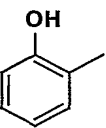
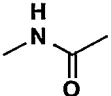
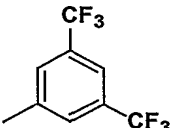
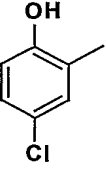
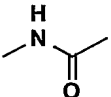
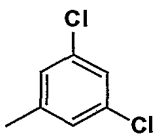
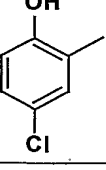
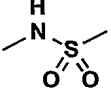
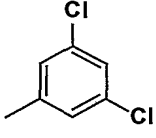
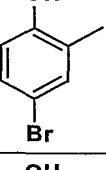
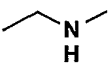
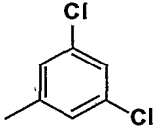
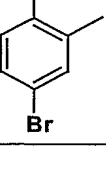
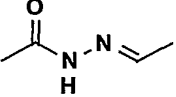
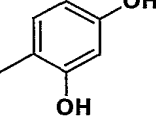
上記一般式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、及び(I-4)で表される化合物又はその塩は、水和物又は溶媒和物として存在する場合もある。本発明の医薬の有効成分としては、上記のいずれの物質を用いてもよい。さらに一般式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、及び(I-4)で表される化合物は1以上の不斉炭素を有する場合があり、光学活性体やジアステレオマーなどの立体異性体として存在する場合がある。本発明の医薬の有効成分としては、純粋な形態の立体異性体、光学対掌体又はジアステレオマーの任意の混合物、ラセミ体などを用いてもよい。また、一般式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、及び

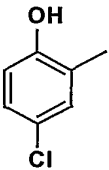
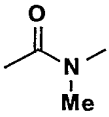
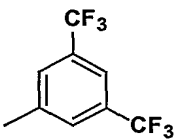
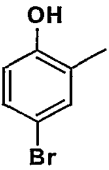
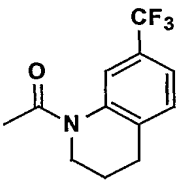
(I-4) で表される化合物がオレフィン性の二重結合を有する場合には、その配置はZ配置又はE配置のいずれでもよく、本発明の医薬の有効成分としてはいずれかの配置の幾何異性体又はそれらの混合物を用いてもよい。

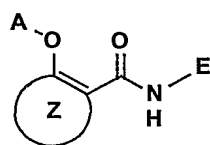
本発明の医薬の有効成分として好適な化合物を以下に例示するが、本発明の医薬の有効成分は下記の化合物に限定されることはない。ただし、表中、Meはメチル基、Etはエチル基を表す。



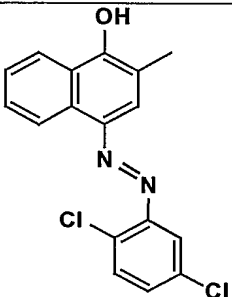
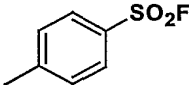
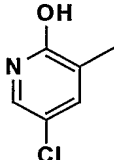
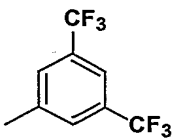
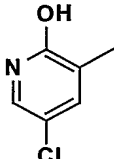
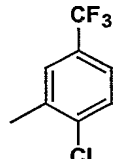
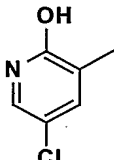
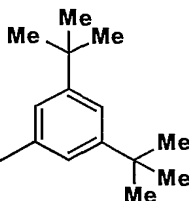
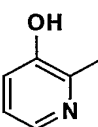
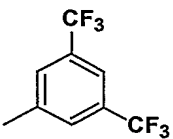
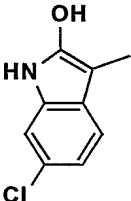
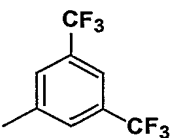
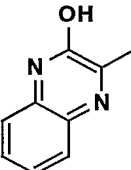
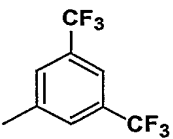
化合物番号		X	E
1			
2			
3			
4			
5			
6			

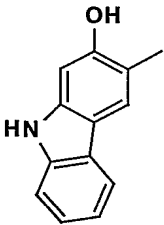
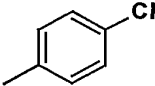
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			

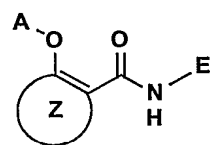
1 6			
1 7			



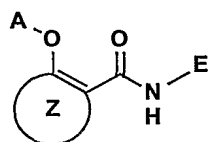
化合物番号		E
1 8		
1 9		
2 0		
2 1		
2 2		

2 3	 <chem>Cc1c(O)c2ccccc2n1Nc3cc(Cl)cc(Cl)c3</chem>	 <chem>CS(=O)(=O)F</chem>
2 4	 <chem>Cc1cc(Cl)nc(O)c1</chem>	 <chem>CC1=CC(=C(C(F)(F)F)C(F)(F)F)C=C1</chem>
2 5	 <chem>Cc1cc(Cl)nc(O)c1</chem>	 <chem>CC1=CC(=C(C(F)(F)F)C(F)(F)F)C(=C1)Cl</chem>
2 6	 <chem>Cc1cc(Cl)nc(O)c1</chem>	 <chem>CC1=CC(=C(C(C)(C)C)C(C)(C)C)C=C1</chem>
2 7	 <chem>Cc1ccncc(O)c1</chem>	 <chem>CC1=CC(=C(C(F)(F)F)C(F)(F)F)C=C1</chem>
2 8	 <chem>Cc1c(O)c2ccccc2[nH]1Cl</chem>	 <chem>CC1=CC(=C(C(F)(F)F)C(F)(F)F)C=C1</chem>
2 9	 <chem>Cc1nc2ccccc2n1O</chem>	 <chem>CC1=CC(=C(C(F)(F)F)C(F)(F)F)C=C1</chem>

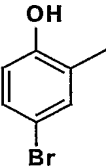
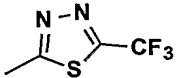
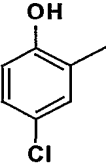
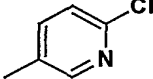
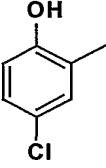
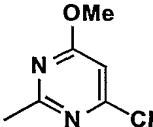
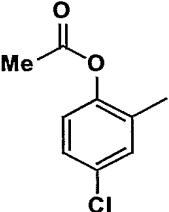
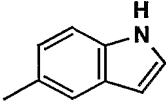
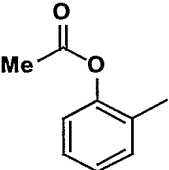
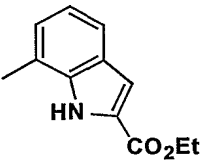
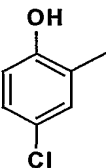
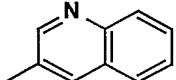
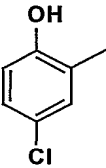
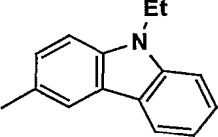
3 0	 <chem>Cc1cc(O)cc2c(c1)c3ccccc3[nH]2</chem>	 <chem>Cc1ccc(Cl)cc1</chem>
-----	---	---

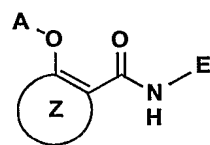


化合物番号		E
3 1		
3 2		
3 3		
3 4		

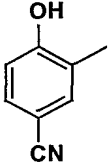
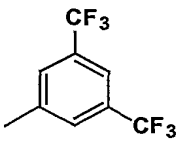
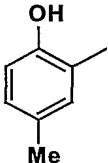
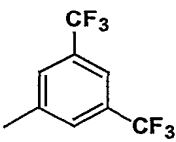
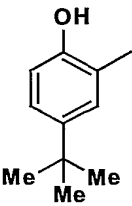
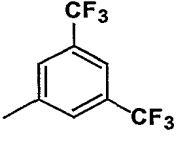
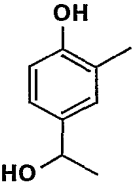
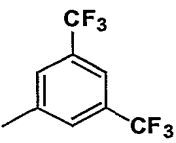
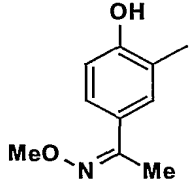
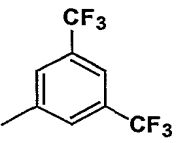
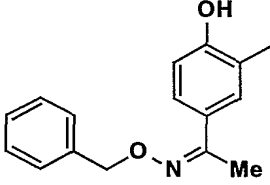
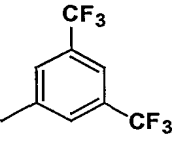
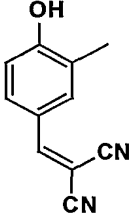
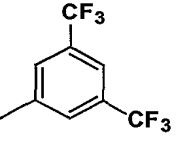


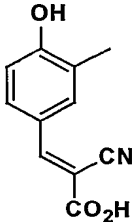
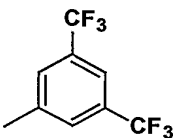
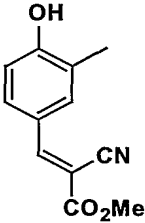
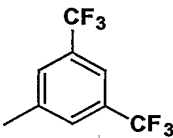
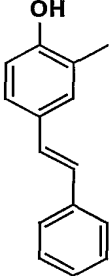
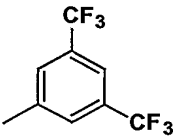
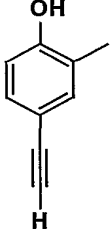
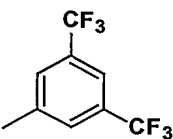
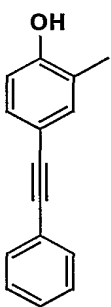
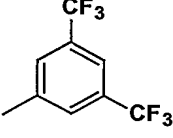
化合物番号		E
35		
36		
37		
38		
39		
40		

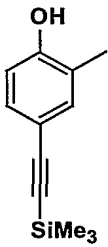
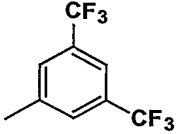
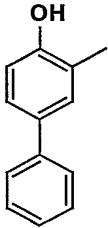
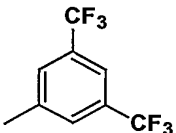
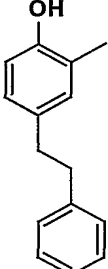
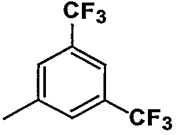
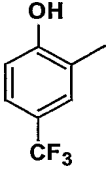
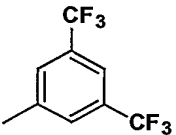
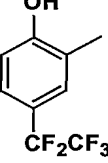
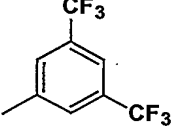
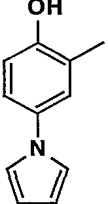
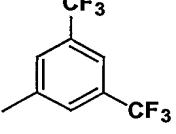
4 1		
4 2		
4 3		
4 4		
4 5		
4 6		
4 7		

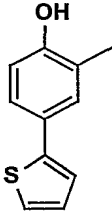
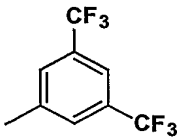
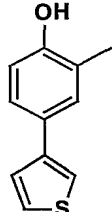
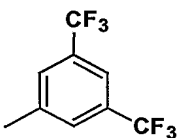
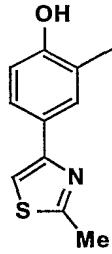
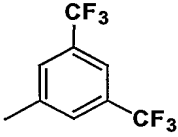
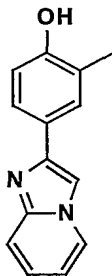
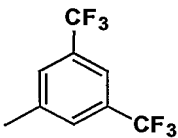
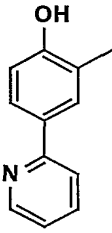
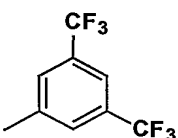
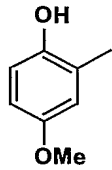
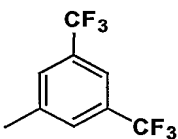


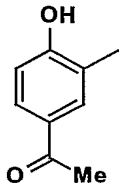
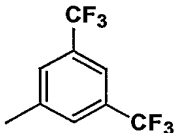
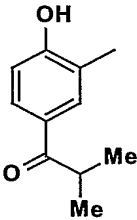
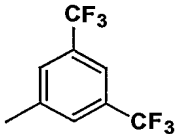
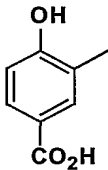
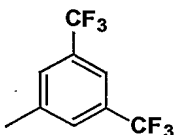
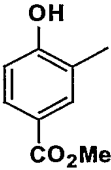
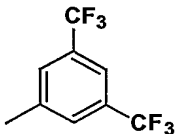
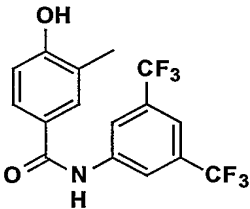
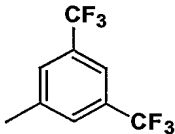
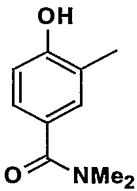
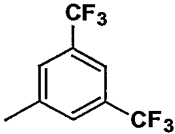
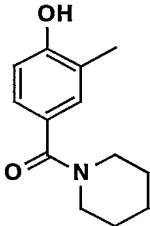
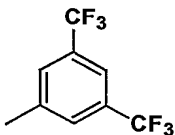
化合物番号		E
4 8		
4 9		
5 0		
5 1		
5 2		
5 3		

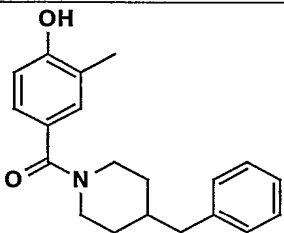
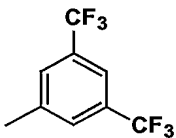
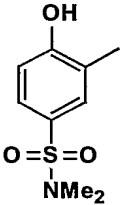
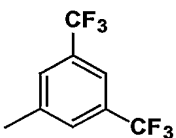
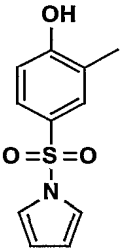
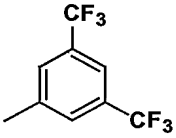
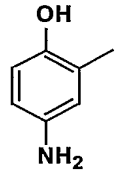
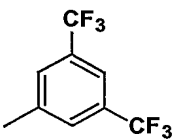
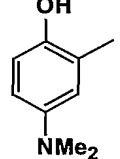
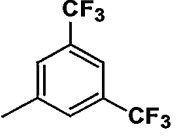
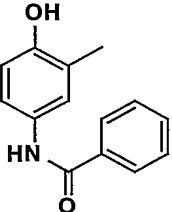
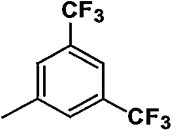
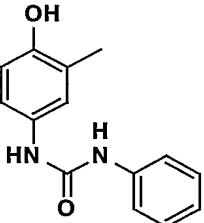
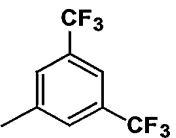
5 4		
5 5		
5 6		
5 7		
5 8		
5 9		
6 0		

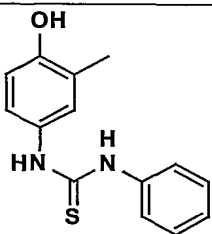
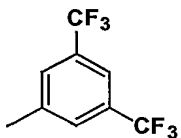
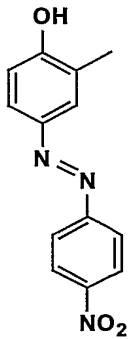
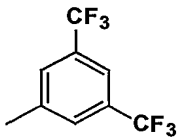
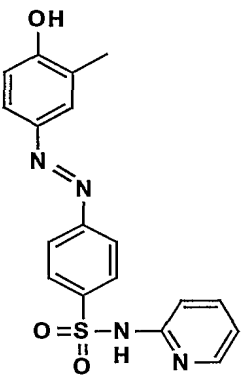
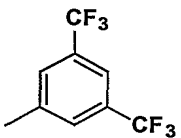
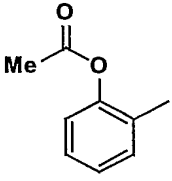
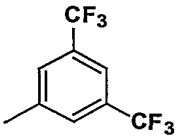
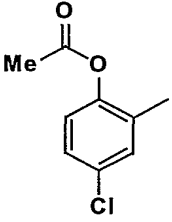
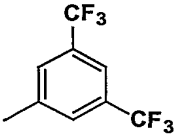
6 1		
6 2		
6 3		
6 4		
6 5		

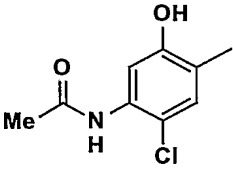
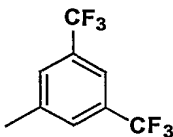
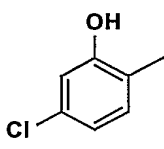
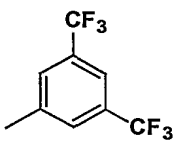
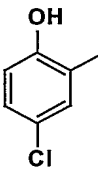
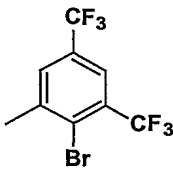
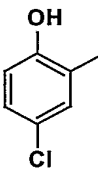
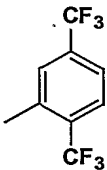
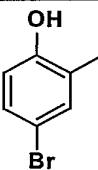
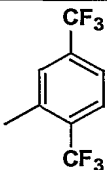
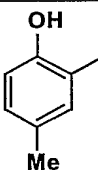
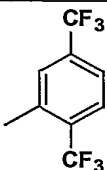
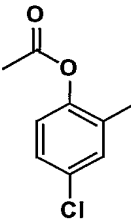
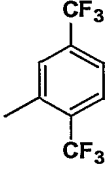
6 6		
6 7		
6 8		
6 9		
7 0		
7 1		

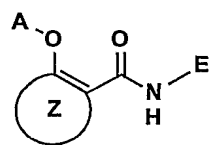
7 2		
7 3		
7 4		
7 5		
7 6		
7 7		

7 8		
7 9		
8 0		
8 1		
8 2		
8 3		
8 4		

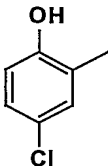
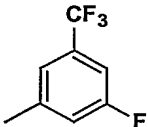
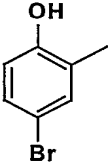
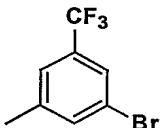
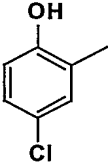
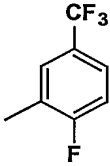
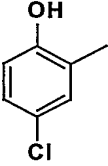
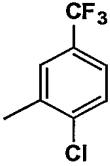
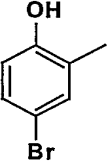
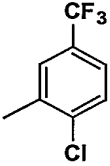
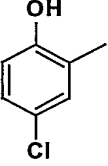
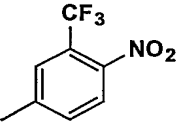
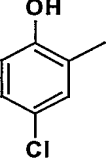
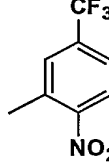
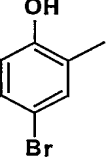
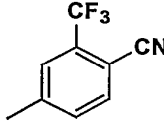
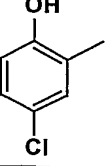
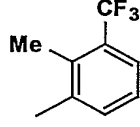
8 5		
8 6		
8 7		
8 8		
8 9		
9 0		
9 1		

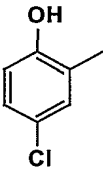
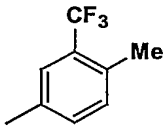
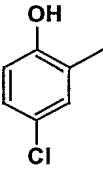
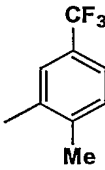
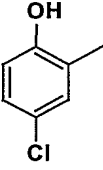
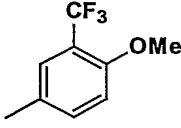
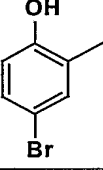
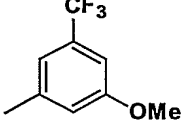
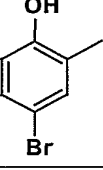
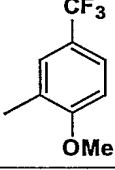
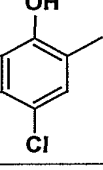
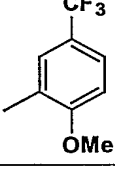
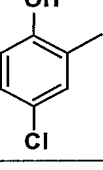
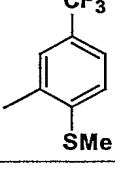
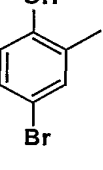
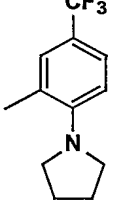
9 2		
9 3		
9 4		
9 5		
9 6		

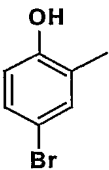
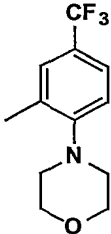
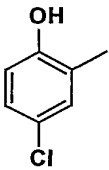
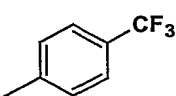
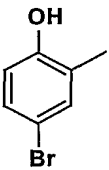
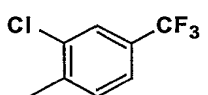
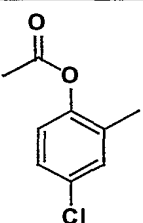
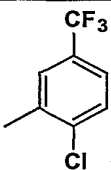
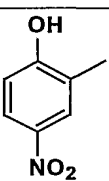
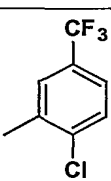
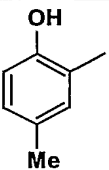
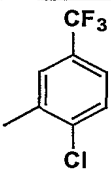
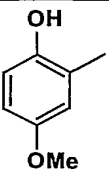
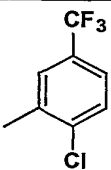
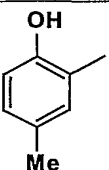
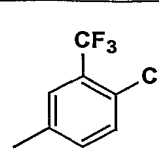
9 7		
9 8		
9 9		
1 0 0		
1 0 1		
1 0 2		
1 0 3		

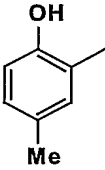
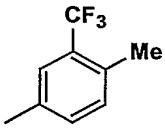
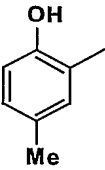
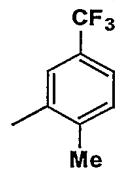
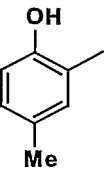
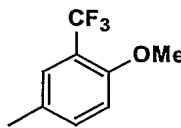
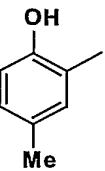
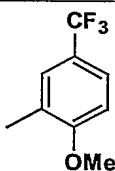


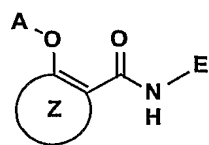
化合物番号		E
104		
105		
106		
107		
108		
109		

1 1 0		
1 1 1		
1 1 2		
1 1 3		
1 1 4		
1 1 5		
1 1 6		
1 1 7		
1 1 8		

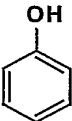
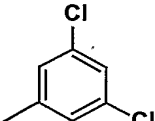
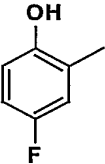
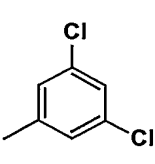
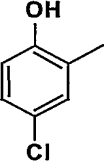
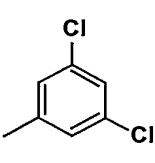
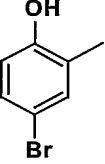
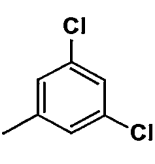
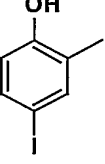
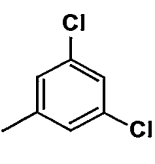
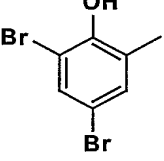
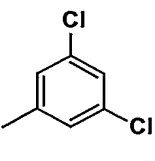
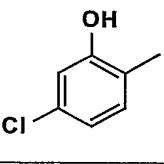
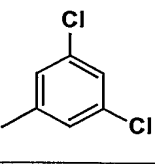
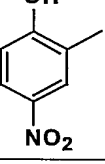
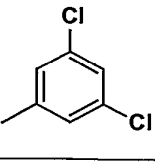
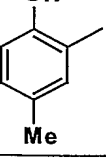
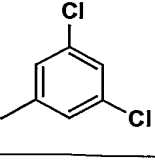
1 1 9		
1 2 0		
1 2 1		
1 2 2		
1 2 3		
1 2 4		
1 2 5		
1 2 6		

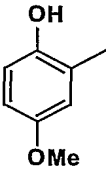
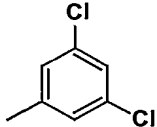
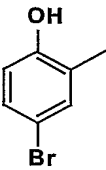
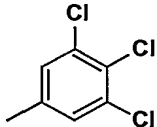
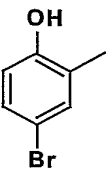
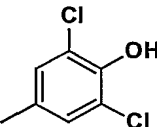
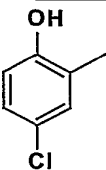
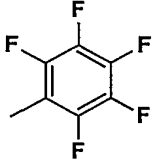
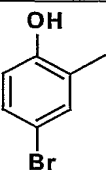
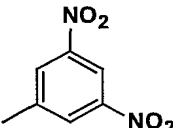
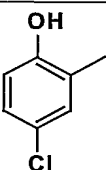
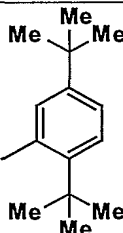
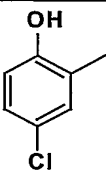
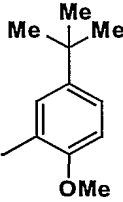
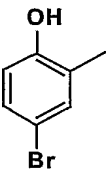
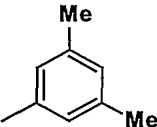
1 2 7		
1 2 8		
1 2 9		
1 3 0		
1 3 1		
1 3 2		
1 3 3		
1 3 4		

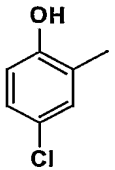
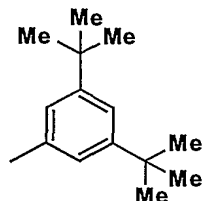
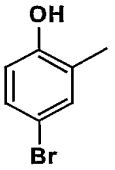
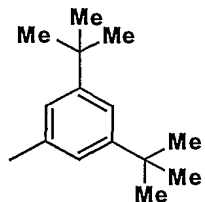
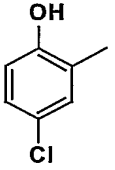
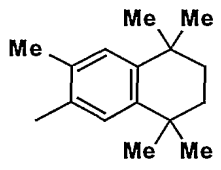
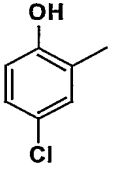
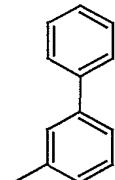
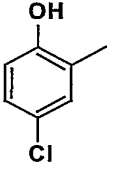
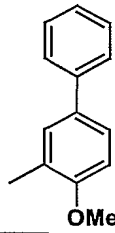
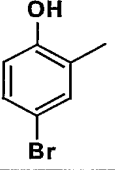
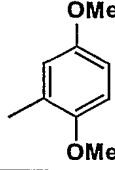
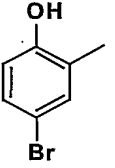
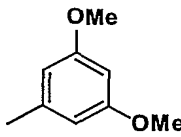
1 3 5		
1 3 6		
1 3 7		
1 3 8		

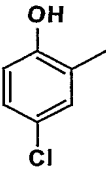
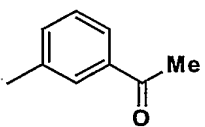
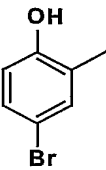
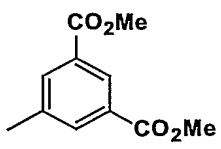
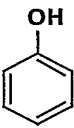
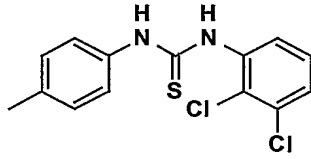
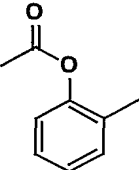
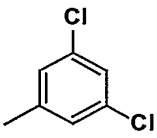
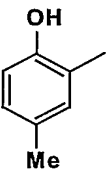
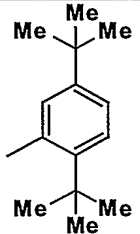
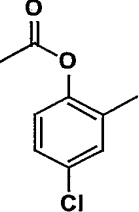
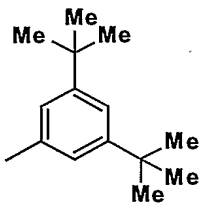
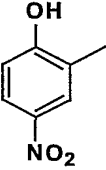
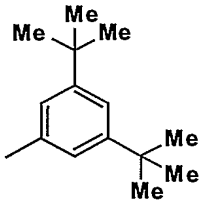


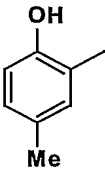
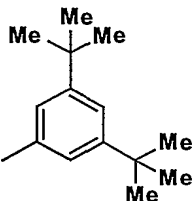
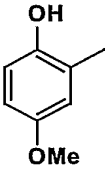
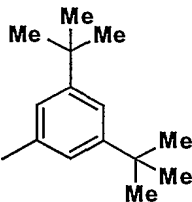
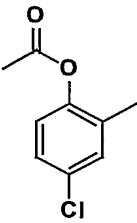
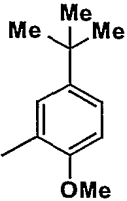
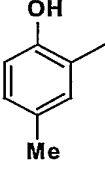
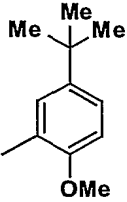
化合物番号		E
1 3 9		
1 4 0		
1 4 1		
1 4 2		
1 4 3		
1 4 4		

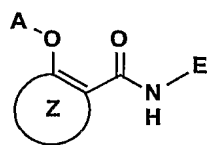
1 4 5		
1 4 6		
1 4 7		
1 4 8		
1 4 9		
1 5 0		
1 5 1		
1 5 2		
1 5 3		

1 5 4		
1 5 5		
1 5 6		
1 5 7		
1 5 8		
1 5 9		
1 6 0		
1 6 1		

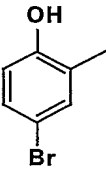
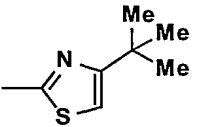
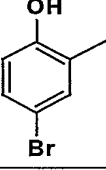
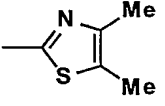
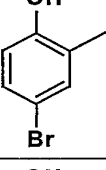
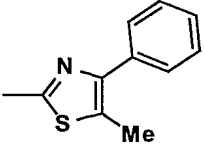

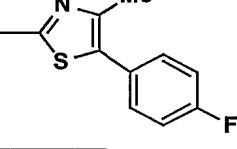
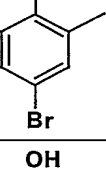
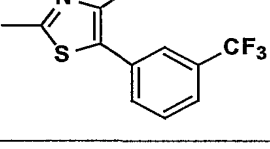
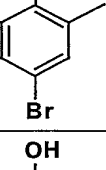
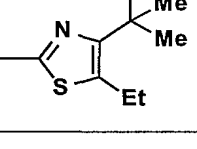
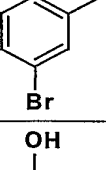
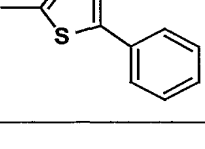
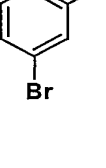
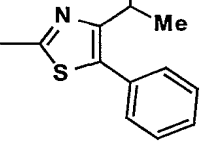
1 6 2		
1 6 3		
1 6 4		
1 6 5		
1 6 6		
1 6 7		
1 6 8		

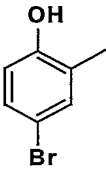
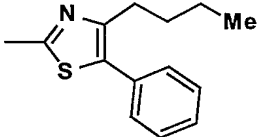
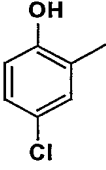
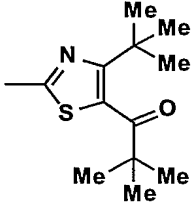
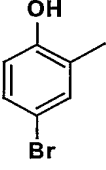
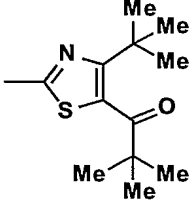
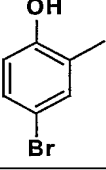
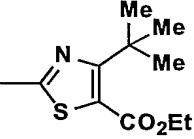

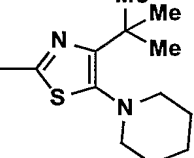
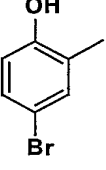
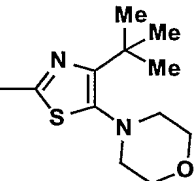
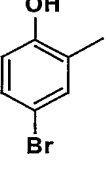
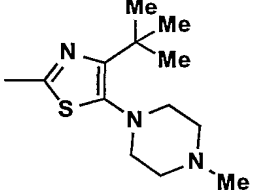
1 6 9		
1 7 0		
1 7 1		
1 7 2		
1 7 3		
1 7 4		
1 7 5		

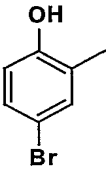
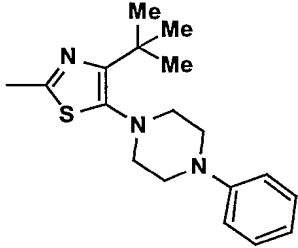
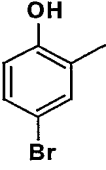
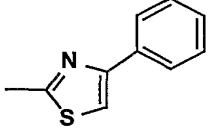
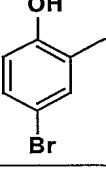
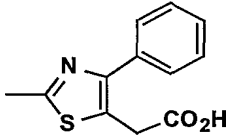
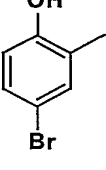
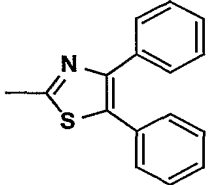
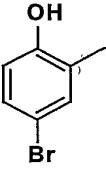
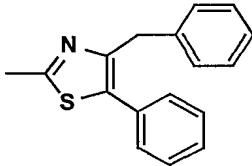
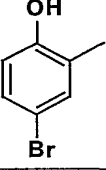
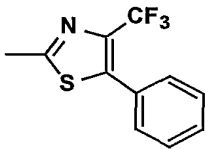
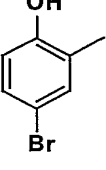
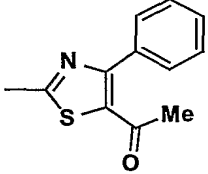
1 7 6		
1 7 7		
1 7 8		
1 7 9		

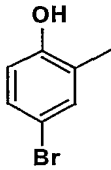
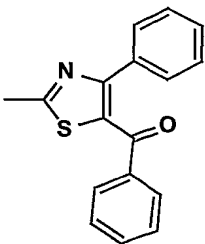
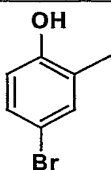
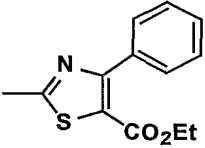
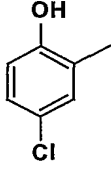
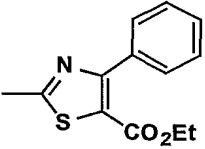
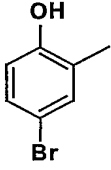
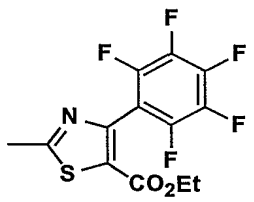
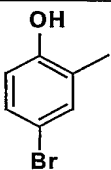
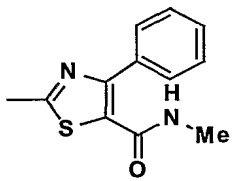
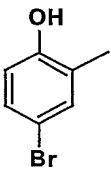
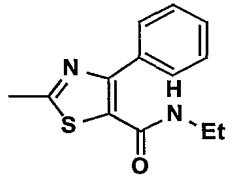
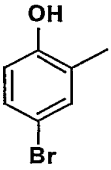
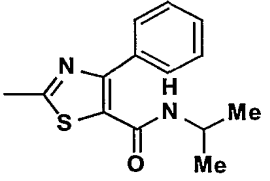


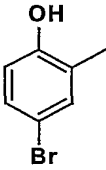
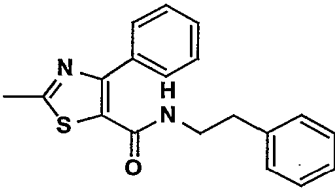
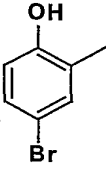
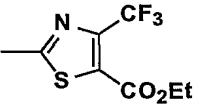
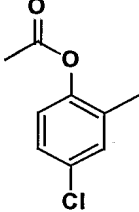
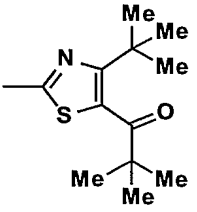
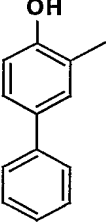
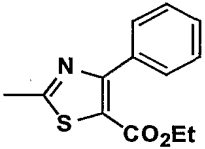
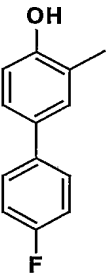
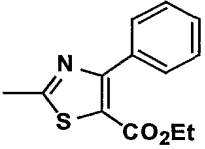
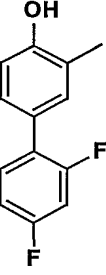
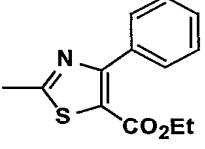
化合物番号		E
180		
181		
182		
183		
184		
185		

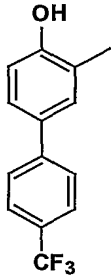
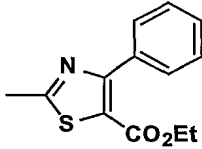
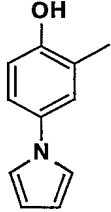
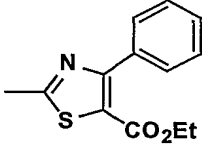
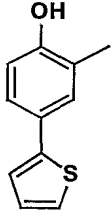
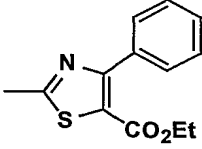
186		
187		
188		
189		
190		
191		
192		
193		

194		
195		
196		
197		
198		
199		
200		

201		
202		
203		
204		
205		
206		
207		

208		
209		
210		
211		
212		
213		
214		

2 1 5		
2 1 6		
2 1 7		
2 1 8		
2 1 9		
2 2 0		

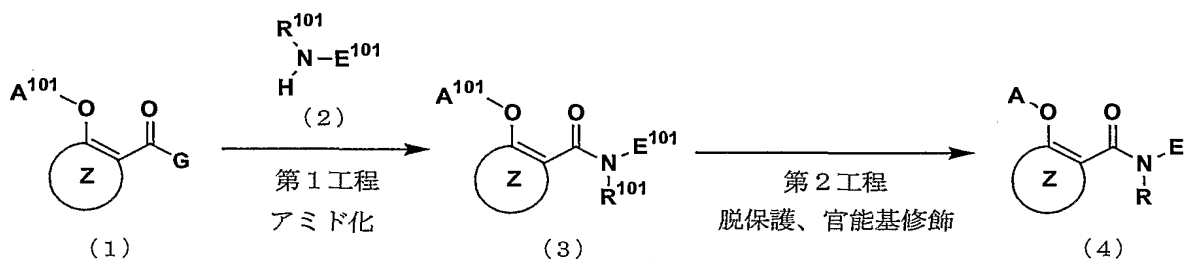
2 2 1	 <chem>Cc1cc(O)ccc1-c1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>	 <chem>CCOC(=O)c1c(C)sc(C)n1-c1ccccc1</chem>
2 2 2	 <chem>Cc1cc(O)ccc1-c1cc[nH]1</chem>	 <chem>CCOC(=O)c1c(C)sc(C)n1-c1ccccc1</chem>
2 2 3	 <chem>Cc1cc(O)ccc1-c1ccsc1</chem>	 <chem>CCOC(=O)c1c(C)sc(C)n1-c1ccccc1</chem>

一般式 (I) で表される化合物は、例えば、以下に示した方法によって製造することができる。

<方法 1>

一般式 (I) において、X が $-\text{CONH}-$ (窒素上の水素原子は置換されていてもよい) で表される化合物は、例えば、反応工程式 1 に示す方法によって製造することができる。

反応工程式 1



(式中、 A^{101} は水素原子又はヒドロキシ基の保護基 (好ましくは、メチル基等のアルキル基；ベンジル基等のアラルキル基；アセチル基；メトキシメチル基等のアルコキシアルキル基；トリメチルシリル基等の置換シリル基) を表し、 R^{101} は水素原子、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ のアルキル基等を表し、 E^{101} は、一般式 (I) の定義における E 又は E の前駆体を表し、G はヒドロキシ基、ハロゲン原子 (好ましくは、塩素原子)、炭化水素-オキシ基 (好ましくは、ハロゲン原子で置換されていてもよいアリールーオキシ基)、アシル-オキシ基、イミド-オキシ基等を表す) (第 1 工程)

カルボン酸誘導体 (1) とアミン (2) とを脱水縮合させることにより、アミド (3) を製造することができる。この反応は、酸ハロゲン化剤又は脱水縮合剤の存在下、塩基の存在又は非存在下、無溶媒又は非プロトン性溶媒中 $0^\circ\text{C} \sim 180^\circ\text{C}$ の反応温度で行われる。

この反応は、酸ハロゲン化剤又は脱水縮合剤の存在下、塩基の存在又は非存在下、無溶媒又は非プロトン性溶媒中 $0^\circ\text{C} \sim 180^\circ\text{C}$ の反応温度で行われる。

酸ハロゲン化剤としては、例えば、塩化チオニル、臭化チオニル、塩化スルフ

リル、オキシ塩化リン、三塩化リン、五塩化リンなどを挙げることができ、 A^{10} ¹が水素原子の場合には三塩化リンが、 A^{101} がアセチル基等の場合にはオキシ塩化リンが好ましい。脱水縮合剤としては、例えば、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、ジフェニルホスホリルアジドなどを挙げることができる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N, N' - ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。非プロトン性溶媒としてはジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、ベンゼン、トルエン、モノクロロベンゼン、o - ジクロロベンゼン、N, N' - ジメチルホルムアミド、N - メチルピロリドンなどを挙げることができ、酸ハロゲン化剤の存在下に反応を行う場合には、特に、トルエン、モノクロロベンゼン、o - ジクロロベンゼンが好ましい。

又、例えば、J. Med. Chem., 1998, 41, 2939. に記載の方法及びこれらに準じた方法により、予めカルボン酸から酸塩化物を製造、単離し、次いで E^{101} を有するアミンと反応させることにより目的とするアミドを製造することもできる。

(第2工程)

アミド(3)が保護基を有する場合及び／又は官能基修飾に有利な置換基(例えば、アミノ基及びその保護体若しくは前駆体；カルボキシ基及びその保護体若しくは前駆体；ヒドロキシ基及びその保護体若しくは前駆体など)を有する場合、この工程で脱保護反応及び／又は官能基修飾反応を行うことにより最終目的物である化合物(4)を製造することができる。該反応は、種々の公知の方法を用いることができ、脱保護反応及び官能基修飾反応としては、例えば、「プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Syntheses)」(P. G. M. ブッツ (P. G. M. Wuts)、T. グリーン (T. Green) 編、第3版、19

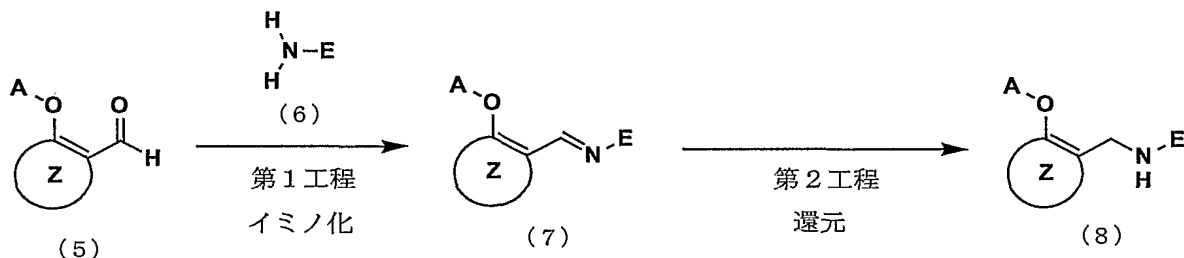
99年、ウィリー、ジョン アンド サンズ (Wiley, John & Sons) 刊)、「ハンドブック オブ リエージェンツ フォー オーガニック シンセシス (Handbook of Reagents for Organic Synthesis)」(L. A. パケット (L. A. Paquette) 編、全4巻、1999年、ウィリー、ジョン アンド サンズ (Wiley, John & Sons) 刊) 等に記載の方法を；官能基修飾反応としては、例えば、「パラジウム リエージェンツ イン オーガニック シンセシス (Palladium Reagents in Organic Syntheses)」(R. F. ヘック (R. F. Heck) 著、1985年、アカデミック プレス (Academic Press) 刊)、「パラジウム リエージェンツ アンド カタリスト：イノベーション イン オーガニック シンセシス (Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis)」(辻二郎 (J. Tsuji) 著、1999年、ウィリー、ジョン アンド サンズ (Wiley, John & Sons) 刊)等に記載の方法を用いることができる。

上記方法は、Xが他の連結基（例えば、 $-\text{SO}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{CONHCH}_2-$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ ；該連結基上の水素原子は置換されていてもよい）である場合においても、原料を適切に組み合わせることによって適用可能である。

<方法2>

一般式 (I) において、Xが $-\text{CH}_2\text{NH}-$ で表される化合物は、例えば、反応工程式2に示す方法によって製造することができる。

反応工程式2



(式中、A及びEは、一般式(I)における定義と同意義である)

まず、アルデヒド(5)とアミン(6)とを脱水縮合させることにより、式(7)
($R^1 \sim R^4$ 及びBは一般式(I)における定義と同義である)のイミン誘導体を製造することができる。この反応は、脱水剤の存在下又は非存在下において、溶媒中で $0^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ の反応温度で行われる。脱水剤としては無水硫酸マグネシウム、モレキュラーシーブなどを挙げることができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール等が好ましい。

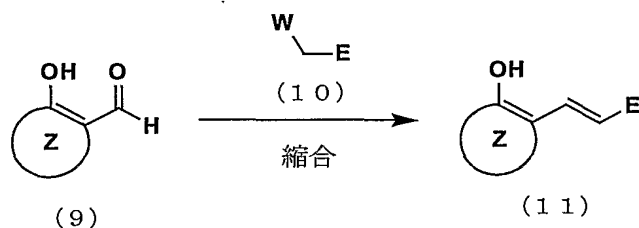
上記方法は、Xが他の連結基(例えば、 $-\text{CONHN}=\text{CH}-$; 該連結基上の水素原子は置換されていてもよい)である場合においても、原料を適切に組み合わせることによって適用可能である。

次いで、イミン誘導体(7)を還元することにより目的化合物である(8)を製造することができる。この反応は、還元剤の存在下に溶媒中で $0^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ の反応温度で行われる。還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムなどを挙げることができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール等が好ましい。またこの反応は、接触水素添加法によっても行われる。触媒としてはパラジウム炭素、白金炭素、水酸化パラジウム、パラジウムブラックなどを挙げることができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。反応は $0^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ の反応温度、水素圧は常圧又は加圧下で行われる。

<方法3>

一般式 (I) において、X が $-\text{CH}=\text{CH}-$ (該連結基上の水素原子は置換されていてもよい) で表される化合物は、例えば、反応工程式 3 に示す方法によって製造することができる。

反応工程式 3

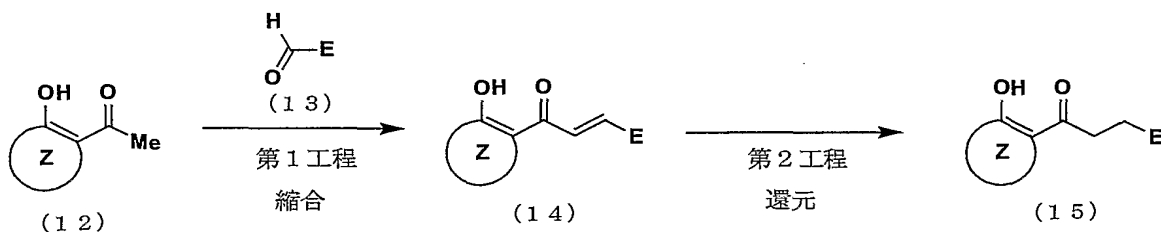


(式中、A 及び E は、一般式 (I) における定義と同意義を表し、W は、O、O'、ジ-炭化水素-ホスホノ基又はトリアリールホスホニウム基を表す)

アルデヒド (9) とリン化合物 (10) とを脱水縮合させることにより、目的化合物である (11) を製造することができる。この反応は、塩基存在下、溶媒中で 0°C ~ 溶媒沸点の反応温度で行われる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N, N'-ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。

<方法 4>

一般式 (I) において、X が $-\text{COCH}=\text{CH}-$ 及び $-\text{COCH}_2\text{CH}_2-$ (該連結基上の水素原子は置換されていてもよい) で表される化合物は、例えば、反応工程式 4 に示す方法によって製造することができる。



まず、ケトン (12) とアルデヒド (13) とを脱水縮合させることにより、

目的化合物であるエノン（１４）を製造することができる。この反応は、塩基の存在下において、溶媒中で０℃～溶媒沸点の反応温度で行われる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、あるいはピリジン、トリエチルアミン、N，N’－ジエチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。

次いで、エノン（１４）を還元することにより目的化合物である（１５）を製造することができる。この反応は、還元剤の存在下に溶媒中で０℃～１００℃の反応温度で行われる。還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウムなどを挙げる事ができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、メタノール、エタノール等が好ましい。またこの反応は、接触水素添加法によっても行われる。触媒としてはパラジウム炭素、白金炭素、水酸化パラジウム、パラジウムブラックなどを挙げる事ができる。溶媒としては非反応性の溶媒が挙げられるが、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、メタノール、エタノール、水等が好ましい。反応は０℃～２００℃の反応温度、水素圧は常圧又は加圧下で行われる。

本明細書の実施例には、一般式（Ｉ）に包含される代表的化合物の製造方法が具体的に説明されている。従って、当業者は、上記の一般的な製造方法の説明及び実施例の具体的製造方法の説明を参照しつつ、適宜の反応原料、反応試薬、反応条件を選択し、必要に応じてこれらの方法に適宜の修飾ないし改変を加えることによって、一般式（Ｉ）に包含される化合物をいずれも製造可能である。

一般式（Ｉ）で示される化合物はNF- κ B活性化阻害作用及び炎症性サイトカイン産生遊離抑制作用を有しており、NF- κ B活性化阻害剤及び炎症性サイトカイン産生遊離抑制剤などの医薬の有効成分として有用である。上記の医薬は、腫瘍壊死因子（TNF）、インターロイキン－１、インターロイキン－２、インターロイキン－６、インターロイキン－８、顆粒球コロニー刺激因子、インターフ

エロンβ、細胞接着因子であるICAM-1やVCAM-1及びELAM-1、ニトリックオキシド合成酵素、主要組織適合抗原系クラスI、主要組織適合抗原系クラスII、β2-マイクログロブリン、免疫グロブリン軽鎖、血清アミロイドA、アンジオテンシノーゲン、補体B、補体C4、c-myc、HIVの遺伝子由来の転写産物、HTLV-1の遺伝子由来の転写産物、シミアンウイルス40の遺伝子由来の転写産物、サイトメガロウイルスの遺伝子由来の転写産物、及びアデノウイルスの遺伝子由来の転写産物からなる群より選ばれる1又は2以上の物質の遺伝子の発現抑制剤として好適に用いることができる。また、上記の医薬は、NF-κB活性化に起因する疾患及び炎症性サイトカイン産生過剰に起因する疾患の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。

より具体的には、本発明の医薬は、次に示すようなNF-κBの活性化及び／又は炎症性サイトカインが関与していると考えられる疾患、例えば慢性関節リウマチ、変形性関節症、全身性エリテマトーデス、全身性強皮症、多発性筋炎、シェーグレン症候群、血管炎症候群、抗リン脂質抗体症候群、ステイル病、ベーチェット病、結節性動脈周囲炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、活動性慢性肝炎、糸球体腎炎などの自己免疫疾患、慢性腎炎、慢性膵炎、痛風、アテローム硬化症、多発性硬化症、動脈硬化、血管内膜肥厚、乾癬、乾癬性関節炎、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、花粉症等のアレルギー疾患、喘息、気管支炎、間質性肺炎、肉芽腫を伴う肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、慢性肺血栓塞栓症、炎症性大腸炎、インスリン抵抗性、肥満症、糖尿病とそれに伴う合併症（腎症、網膜症、神経症、高インスリン血症、動脈硬化、高血圧、末梢血管閉塞等）、高脂血症、網膜症等の異常血管増殖を伴った疾患、肺炎、アルツハイマー症、脳脊髄炎、急性肝炎、慢性肝炎、薬物中毒性肝障害、アルコール性肝炎、ウイルス性肝炎、黄疸、肝硬変、肝不全、心房粘液腫、キヤッスルマン症候群、メサングウム増殖性腎炎、腎臓癌、肺癌、肝癌、乳癌、子宮癌、膵癌、その他の固形癌、肉腫、骨肉腫、癌の転移浸潤、炎症性病巣の癌化、癌性悪液質、癌の転移、急性骨髄芽球性白血病等の白血病、多発性骨髄腫、レンネルトリンパ腫、悪性リンパ腫、癌の抗癌剤耐性

化、ウイルス性肝炎および肝硬変等の病巣の癌化、大腸ポリープからの癌化、脳腫瘍、神経腫瘍、エンドトキシンショック、敗血症、サイトメガロウイルス性肺炎、サイトメガロウイルス性網膜症、アデノウイルス性感冒、アデノウイルス性プール熱、アデノウイルス性眼炎、結膜炎、エイズ、ぶどう膜炎、その他バクテリア・ウイルス・真菌等感染によって惹起される疾患または合併症、全身炎症症候群等の外科手術後の合併症、経皮的経管的冠状動脈形成術後の再狭窄、虚血再灌流障害等の血管閉塞開通後の再灌流障害、心臓または肝臓または腎臓等の臓器移植後拒絶反応及び再灌流障害、掻痒、食欲不振、倦怠感、慢性疲労症候群などの疾患の予防及び／又は治療に有用である。また、炎症性サイトカインならびにNF- κ Bが破骨細胞の分化と活性化に関与していることから、本発明の医薬は、骨粗鬆症、骨癌性疼痛等の代謝性骨疾患などの予防及び／又は治療にも有用である。移植前臓器保存時の臓器の劣化を防ぐ用途にも利用可能である。

本発明の医薬の有効成分としては、一般式（I）で表される化合物及び薬理的に許容されるそれらの塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質の1種又は2種以上を用いることができる。本発明の医薬としては上記の物質自体を用いてもよいが、好適には、本発明の医薬は有効成分である上記の物質と1又は2以上の薬学的に許容される製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で提供される。上記医薬組成物において、製剤用添加物に対する有効成分の割合は、1重量%から90重量%程度である。

本発明の医薬は、例えば、顆粒剤、細粒剤、散剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、又は液剤などの経口投与用の医薬組成物として投与してもよいし、静脈内投与、筋肉内投与、若しくは皮下投与用の注射剤、点滴剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点鼻剤、点耳剤、点眼剤、吸入剤などの非経口投与用の医薬組成物として投与することもできる。粉末の形態の医薬組成物として調製された製剤を用時に溶解して注射剤又は点滴剤として使用してもよい。

医薬用組成物の製造には、固体又は液体の製剤用添加物を用いることができる。

製剤用添加物は有機又は無機のいずれであってもよい。すなわち、経口用固形製剤を製造する場合は、主薬に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などの形態の製剤を調製することができる。用いられる賦形剤としては、例えば、乳糖、蔗糖、白糖、ブドウ糖、コーンスターチ、デンプン、タルク、ソルビット、結晶セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウム、二酸化ケイ素などを挙げることができる。結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチンなどを挙げることができる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化直物油などを挙げることができる。着色剤としては、通常医薬品に添加することが許可されているものであればいずれも使用することができる。矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末などを使用することができる。これらの錠剤、顆粒剤には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングを付することができる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤等を添加することができる。

経口投与のための液体製剤、例えば、乳剤、シロップ剤、懸濁剤、液剤の製造には、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば水又は植物油を用いることができる。この製剤には、不活性な希釈剤以外に、補助剤、例えば湿潤剤、懸濁補助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤又は保存剤を配合することができる。液体製剤を調製した後、ゼラチンのような吸収されうる物質のカプセル中に充填してもよい。非経口投与用の製剤、例えば注射剤又は坐剤等の製造に用いられる溶剤又は懸濁剤としては、例えば、水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチンを挙げることができる。坐剤の製造に用いられる基剤としては、例えば、カカオ脂、乳化カカオ脂、ラウリン脂、

ウィテップゾールを挙げることができる。製剤の調製方法は特に限定されず、当業界で汎用されている方法はいずれも利用可能である。

注射剤の形態にする場合には、担体として、例えば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、クエン酸、酢酸、リン酸、乳酸、乳酸ナトリウム、硫酸及び水酸化ナトリウム等の希釈剤；クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム及びリン酸ナトリウム等のpH調整剤及び緩衝剤；ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸及びチオ乳酸等の安定化剤等が使用できる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するために十分な量の食塩、ブドウ糖、マンニトール又はグリセリンを製剤中に配合してもよく、通常の溶解補助剤、無痛化剤又は局所麻酔剤等を使用することもできる。

軟膏剤、例えば、ペースト、クリーム及びゲルの形態にする場合には、通常使用される基剤、安定剤、湿潤剤及び保存剤等を必要に応じて配合することができ、常法により成分を混合して製剤化することができる。基剤としては、例えば、白色ワセリン、ポリエチレン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン及びベントナイト等を使用することができる。保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル等を使用することができる。貼付剤の形態にする場合には、通常の支持体上に上記軟膏、クリーム、ゲル又はペースト等を常法により塗布することができる。支持体としては、綿、スフ及び化学繊維からなる織布又は不織布；軟質塩化ビニル、ポリエチレン及びポリウレタン等のフィルム又は発泡体シートを好適に使用できる。

本発明の医薬の投与量は特に限定されないが、経口投与の場合には、成人一日あたり本発明化合物の重量として通常0.01～5,000mgである。この投与量を患者の年齢、病態、症状に応じて適宜増減することが好ましい。前記一日量は一日に一回、又は適当な間隔をおいて一日に2～3回に分けて投与してもよいし、数日おきに間歇投与してもよい。注射剤として用いる場合には、成人一日あたり本発明化合物重量として0.001～100mg程度である。

実施例

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。又、本実施例中には、市販の試薬を購入しそのまま試験に供した化合物が含まれる。そのような化合物については、試薬の販売元及びカタログに記載されているコード番号を示す。

例1：N- {[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}-5-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号1)の製造

アルゴン雰囲気下、5-ブロモサリチル酸(217mg, 1mmol)、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジルアミン(243mg, 1mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(12mg, 0.1mmol)、テトラヒドロフラン(10ml)の混合物に1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(以下、WSC・HClと略す; 192mg, 1mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して標題化合物の白色固体(244.8mg, 55.4%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 4.69 (2H, d, $J=5.7\text{ Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.56 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.06 (3H, s), 9.41 (1H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 12.13 (1H, s).

例2：5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-(2-フェネチル)ベンズアミド(化合物番号2)

(1) 2-アセトキシ-N-(2-フェネチル)ベンズアミド

o-アセチルサリチル酸クロリド(0.20g, 1.00mmol)をベンゼ

ン (8 mL) に溶かし、フェネチルアミン (0.12 g, 1.00 mmol)、ピリジン (0.3 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2:1→1:1) で精製して標題化合物の白色結晶 (155.5 mg, 54.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.09 (3H, s), 2.92 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.71 (2H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 6.32 (1H, br s), 7.07 (1H, dd, $J=8.4, 1.2\text{ Hz}$), 7.23–7.35 (6H, m), 7.44 (1H, ddd, $J=8.0, 7.6, 1.6\text{ Hz}$), 7.73 (1H, dd, $J=7.6, 1.6\text{ Hz}$).

(2) 2-ヒドロキシ-N-(2-フェネチル) ベンズアミド

2-アセトキシ-N-(2-フェネチル) ベンズアミド (155.5 mg) にメタノール (5 mL)、2規定水酸化ナトリウム (0.1 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を結晶化 (ジクロロメタン/ヘキサン) して標題化合物の白色固体 (106.9 mg, 80.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.86 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.52 (1H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.84–6.88 (2H, m), 7.18–7.31 (5H, m), 7.37 (1H, ddd, $J=8.4, 7.2, 1.6\text{ Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=8.4, 1.6\text{ Hz}$), 8.84 (1H, s), 12.51 (1H, s).

(3) 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-(2-フェネチル) ベンズアミド

2-ヒドロキシ-N-(2-フェネチル) ベンズアミド (79.6 mg, 0.

33 mmol) に四塩化炭素 (5 mL)、鉄粉 (0.03 g)、臭素 (25 μ l, 0.48 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を亜硫酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) で精製して標題化合物の白色粉末 (62 mg, 58.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.85 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.52 (1H, q, $J=7.6\text{ Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.18–7.31 (5H, m), 7.52 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.90 (1H, s), 12.51 (1H, s).

例3: 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[5-(モルホリノカルボニル) インダン-2-イル] ベンズアミド (化合物番号3)

5-ブロモサリチル酸 (109 mg, 0.5 mmol)、2-アミノ-5-(モルホリノ) カルボニルインダン (Chem. Pharm. Bull., 2000, 48, 131. 参照; 141 mg, 0.5 mmol)、トリエチルアミン (70 μ L, 0.5 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、WSC \cdot HCl (96 mg, 0.5 mmol) を添加し、40 $^{\circ}\text{C}$ で1.5時間加熱攪拌した。冷却後、酢酸エチルで希釈し、2規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=19:1) で精製し、標題化合物の白色結晶 (26 mg, 11.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.66 (1H, dd, $J=16.2, 7.2\text{ Hz}$), 2.82 (1H, dd, $J=16.2, 7.2\text{ Hz}$), 3.16–3.25 (2H, m), 3.43–3.86 (8H, m), 4.79–4.92 (1H, m), 6.88 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.14–7.15 (3H, m),

7. 4 6 (1 H, d d, J = 8. 7, 2. 4 H z), 7. 7 4 (1 H, d, J = 7. 8 H z), 7. 8 4 (1 H, d, J = 2. 4 H z).

例 4 : 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (2, 6 - ジヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシフェニル) プロパン - 1 - オン (化合物番号 4)

本化合物は、市販化合物である。

販売元 : A p i n C h e m i c a l s 社

カタログコード番号 : N 0 1 0 0 D

例 5 : 1 - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - メトキシフェニル) プロパン - 1 - オン (化合物番号 5)

本化合物は、市販化合物である。

販売元 : S p e c s 社

カタログコード番号 : A I - 2 3 3 / 3 1 5 8 1 0 2 4

例 6 : 1 - (2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - (2 - メトキシフェニル) プロパン - 1 - オン (化合物番号 6)

本化合物は、市販化合物である。

販売元 : M a y b r i d g e 社

カタログコード番号 : R J C 0 0 1 0 6

例 7 : 3 - (3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピン - 7 - イル) - 1 - (2 - ヒドロキシ - 5 - メチルフェニル) プロパン - 1 - オン (化合物番号 7)

本化合物は、市販化合物である。

販売元 : M a y b r i d g e 社

カタログコード番号 : B T B 1 3 2 3 0

例 8 : 3 - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1 , 4] ジオキセピン - 7 - イル) - 1 - [2 - ヒドロキシ - 4 - (メトキシメチル) フェニル] プロペン - 1 - オン (化合物番号 8)

本化合物は、市販化合物である。

販売元 : M a y b r i d g e 社

カタログコード番号 : B T B 1 1 4 4 8 2

例 9 : 4 - クロロ - 2 - [(4 - クロロフェニル) エテン - 2 - イル] フェノール (化合物番号 9)

5 - クロロサリチルアルデヒド (3 1 3 m g , 2 m m o l)、4 - クロロベンジルトリフェニルフォスホニウムクロリド (8 4 7 m g , 2 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 m L) に溶解し、炭酸カリウム (1 . 3 8 2 g , 1 0 m m o l) を水 (1 0 m L) に溶かして加え、5 時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を 2 規定塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製して標題化合物の灰白色固体 (4 4 . 6 m g , 8 . 4 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 5 . 0 4 (1 H , s) , 6 . 7 4 (1 H , d , $J = 9 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 0 5 (1 H , d , $J = 1 6 . 5 \text{ Hz}$) , 7 . 1 0 (1 H , d d , $J = 8 . 4 , 2 . 4 \text{ Hz}$) , 7 . 2 6 (1 H , d , $J = 1 6 . 5 \text{ Hz}$) , 7 . 3 3 (2 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) , 7 . 4 5 (2 H , d , $J = 8 . 4 \text{ Hz}$) , 7 . 4 9 (1 H , d , $J = 2 . 4 \text{ Hz}$) .

例 1 0 : 5 - ブロモ - N - (3 , 5 - ジクロロ) フェニル - 2 - ヒドロキシベンゼンスルホンアミド (化合物番号 1 0)

(1) 5 - ブロモ - N - (3 , 5 - ジクロロ) フェニル - 2 - メトキシベンゼン

スルホンアミド

5-ブロモ-2-メトキシベンゼンスルホニルクロリド (857 mg, 3 mmol) をジクロルメタン (6 mL) に溶解し、氷冷、アルゴン雰囲気下に3, 5-ジクロロアニリン (510 mg, 3.15 mmol)、ピリジン (261 mg, 3.3 mmol) のジクロルメタン (2 mL) を滴下、次いで室温で6時間攪拌した。反応混合物をジクロルメタンで希釈し2規定塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をn-ヘキサン-酢酸エチル晶析して5-ブロモ-2-メトキシ-N-(3, 5-ジクロロ)ベンゼンスルホンアミドの白色結晶 (900 mg, 73.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 4.03 (3H, s), 6.92 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.01 (2H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.07–7.08 (1H, m), 7.24 (1H, br s), 7.63 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

(2) 5-ブロモ-N-(3, 5-ジクロロ)フェニル-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

5-ブロモ-N-(3, 5-ジクロロ)フェニル-2-メトキシベンゼンスルホンアミドの白色結晶 (206 mg, 0.5 mmol)、沃化リチウム (134 mg, 1 mmol)、2, 4, 6-コリジン (5 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下に30分間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、2規定塩酸にあけて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をn-ヘキサン-酢酸エチルで晶析して標題化合物の白色結晶 (90 mg, 45.3%) を得た。

mp 158–159°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6, \delta$): 6.92 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.

1 1 (2H, d, $J=2.1$ Hz), 7.21–7.22 (1H, m), 7.62 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 10.70 (1H, br), 11.37 (1H, br).

例 11 : 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) -N- (2-ヒドロキシフェニル) ベンズアミド (化合物番号 11)

2-アミノフェノール (120 mg, 1.1 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、氷冷、アルゴン雰囲気下に 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (300 mg, 1.1 mmol) のジクロロメタン (3 mL) 溶液、ピリジン (0.5 mL) を滴下し、次いで室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 2 規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール (5 mL) に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム (0.1 mL, 0.2 mmol) を滴下し、次いで室温で 30 分攪拌した。反応混合物を 2 規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、標題化合物の淡桃色結晶 (288 mg, 73.6%) を得た。

mp 183°C (dec.).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ): 6.83 (1H, td, $J=8.0, 1.2$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J=8.0, 1.2$ Hz), 7.08 (1H, td, $J=8.0, 1.6$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.35 (2H, s), 9.61 (1H, s), 10.15 (1H, s).

例 12 : N- (5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル) -3, 5-ジクロロベンズアミド (化合物番号 12)

2-アミノ-4-クロロフェノール (316 mg, 2.2 mmol)、トリエチ

ルアミン (243 mg, 2.4 mmol) をジクロルメタン (8 mL) に溶解し、氷冷、アルゴン雰囲気下に 3, 5-ジクロロベンゾイルクロリド (419 mg, 2 mmol) のジクロルメタン (2 mL) 溶液を滴下し、次いで室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製し、淡褐色固体を得た。これを n-ヘキサン-酢酸エチルで加熱還流下に懸濁洗浄して標題化合物の白色結晶 (205 mg, 32.4%) を得た。

mp 251–252°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.93 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 7.67 (2H, d, $J=2.7$ Hz), 7.86–7.87 (1H, m), 7.97 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.85 (1H, s), 10.03 (1H, s).

例 13: N-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)-3, 5-ジクロロベンゼンスルホンアミド (化合物番号 13)

2-アミノ-4-クロロフェノール (287 mg, 2 mmol)、3, 5-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (540 mg, 2.2 mmol) をジクロルメタン (4 mL) に溶解し、氷冷、アルゴン雰囲気下にピリジン (1 mL) を滴下し、次いで室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 2 規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1→1:1) で精製し、赤褐色固体を得た。これを n-ヘキサン-酢酸エチル晶析して標題化合物の微褐色結晶 (445 mg, 63.1%) を得た。

mp 190–191°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.68 (1H, d, $J=9.0$ Hz),

7.08 (1H, dd, $J=8.7, 2.7$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.70 (2H, d, $J=1.8$ Hz), 7.95–7.96 (1H, m), 10.00 (1H, s), 10.06 (1H, s).

例14: N-[(5-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)メチル]-3,5-ジクロロアニリン (化合物番号14)

(1) 4-ブロモ-2-[(3,5-ジフェニルイミノ)メチル]フェノール

5-ブロモサリチルアルデヒド (1.01 g, 5 mmol), 3,5-ジクロロアニリン (810 mg, 5 mmol)、エタノール (25 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下に1時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、析出した結晶を濾取して3,5-ジクロロ-N-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンジリデン)アニリンの橙色結晶 (1.52 g, 88.2%) を得た。

mp 161–163°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): 6.94 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.16 (2H, d, $J=1.8$ Hz), 7.30–7.31 (1H, m), 7.47–7.53 (2H, m), 8.51 (1H, s).

(2) N-[(5-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)メチル]-3,5-ジクロロアニリン

3,5-ジクロロ-N-(5-ブロモ-2-ヒドロキシベンジリデン)アニリン (1.04 g, 3 mmol) をテトラヒドロフラン (12 mL) 及びエタノール (6 mL) に溶解し、氷冷、アルゴン雰囲気下に水素化ホウ素ナトリウム (113 mg, 3 mmol) を添加し、次いで室温で12時間攪拌した。反応混合物にアセトン (10 mL) を添加し、減圧下に濃縮して得られた残渣に水を加えてジクロルメタンで抽出した。ジクロルメタン層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、淡黄色粘稠性物質を得た。これをn-ヘキサンで結晶化して標題化合物の白

色結晶 (971 mg, 93.3%) を得た。

mp 125–126°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ): δ 4.31 (2H, s), 6.64 (2H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 6.74–6.77 (1H, m), 6.84–6.85 (1H, m), 7.30–7.34 (2H, m).

例15: 5-クロロ-2-ヒドロキシ安息香酸 (2, 4-ジヒドロキシベンジリデン) ヒドラジド (化合物番号15)

本化合物は、市販化合物である。

販売元: Sigma-Aldrich 社

カタログコード番号: S3203-5

例16: N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-メチルベンズアミド (化合物番号16)

5-クロロサリチル酸 (173 mg, 1 mmol)、3, 5-ビス (トリフルオロメチル) -N-メチルアニリン (243 mg, 1 mmol)、三塩化リン (44 μl , 0.5 mmol)、モノクロロベンゼン (5 mL) の混合物をアルゴン雰囲気下に3時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、n-ヘキサン (50 mL) を添加し、析出した粗結晶を濾取して酢酸エチル (50 mL) に溶解した。酢酸エチル溶液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、標題化合物の白色結晶 (75 mg, 18.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.59 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.58 (2H, s), 7.80 (1H, s), 10.00 (1H, br s).

例17: 1-(5-ブロモ-2-ヒドロキシ) ベンゾイル-7-(トリフルオロ

メチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (化合物番号 17)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び7-(トリフルオロメチル) - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 42.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.08 (2H, m), 2.92 (2H, t, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 3.95 (2H, t, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 6.91–6.94 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.32–7.35 (2H, m), 7.40 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4 \text{ Hz}$), 10.06 (1H, s).

例 18: N-(3, 5-ジクロロフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-ナフトアミド (化合物番号 18)

原料として、2-ヒドロキシナフタレン-1-カルボン酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 51.2%

mp 246–248°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.26 (1H, d, $J = 9.3 \text{ Hz}$), 7.31–7.37 (2H, m), 7.44–7.50 (1H, m), 7.65–7.68 (1H, m), 7.85–7.90 (4H, m), 10.23 (1H, s), 10.74 (1H, s).

例 19: N-(3, 5-ジクロロフェニル) - 3-ヒドロキシ-2-ナフトアミド (化合物番号 19)

原料として、3-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び3, 5-ジクロロアニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

mp 254–255°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): 7.34–7.39 (3H, m), 7.49–7.54 (1H, m), 7.76–7.79 (1H, m), 7.89 (2H, d, $J =$

1. 8 Hz), 7. 9 2 (1H, m), 8. 3 9 (1H, s), 10. 7 5 (1H, s), 11. 0 1 (1H, s).

例 20 : N- (3, 5-ジメトキシフェニル) -3-ヒドロキシ-2-ナフトアミド (化合物番号 20)

本化合物は、市販化合物である。

販売元 : Sigma-Aldrich 社

カタログコード番号 : S01361-8

例 21 : N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -1-ヒドロキシ-2-ナフトアミド (化合物番号 21)

原料として、1-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 65. 5 %

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7. 5 1 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7. 6 0 (1H, td, $J=7.8, 0.9$ Hz), 7. 7 0 (1H, td, $J=7.8, 0.9$ Hz), 7. 8 9 (1H, s), 7. 9 3 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8. 0 9 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8. 3 3 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8. 5 1 (2H, s), 10. 9 2 (1H, s), 13. 3 6 (1H, s).

例 22 : {[(1-ヒドロキシナフタレン-2-イル) カルボニル] アミノ} ベンゼンスルホニル フルオリド (化合物番号 22)

本化合物は、市販化合物である。

販売元 : Sigma-Aldrich 社

カタログコード番号 : S58026-0

例 23 : 4- ([4- (2, 5-ジクロロフェニル) アゾ-1-ヒドロキシナフトレン-2-イル] カルボニル) アミノ) ベンゼンスルホニル フルオリド (化合物番号 23)

本化合物は、市販化合物である。

販売元 : Sigma-Aldrich 社

カタログコード番号 : S63263-5

例 24 : N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-クロロ-2-ヒドロキシピリジン-3-カルボキサミド (化合物番号 24)

5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸 (174 mg, 1 mmol)、3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリン (275 mg, 1.2 mmol)、ピリジン (316 mg, 4 mmol) をテトラヒドロフラン (20 mL) 及びジクロルメタン (10 mL) に溶解し、オキシ塩化リン (0.112 mL, 1.2 mmol) を添加し、次いで室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (100 mL) 及び 0.2 規定塩酸 (100 mL) にあけ、30 分間攪拌したあとにセライトろ過紙、濾液の水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 → 1 : 1) で精製し、淡黄色固体を得た。これをエタノールで加熱還流下に懸濁洗浄して標題化合物の白色結晶 (183 mg, 47.6%) を得た。

融点 : > 270 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.83 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J = 3.3 \text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J = 3.0 \text{ Hz}$), 8.40 (2H, s), 12.43 (1H, s).

例 25 : N- [2-クロロ-5- (トリフルオロメチル) フェニル] -5-クロロ-2-ヒドロキシニコチンアミド (化合物番号 25)

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸、及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：42.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.52 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.16 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.96 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 12.76 (1H, s), 13.23 (1H, s).

例26: N-{3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]フェニル}-5-クロロ-2-ヒドロキシニコチンアミド (化合物番号26)

原料として、5-クロロ-2-ヒドロキシニコチン酸、及び3, 5-ビス[(1, 1-ジメチル)エチル]アニリンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：59.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.29 (18H, s), 7.18 (1H, t, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.52 (2H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=3.3\text{ Hz}$), 11.92 (1H, s), 13.10 (1H, s).

例27: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシピリジン-2-カルボキサミド (化合物番号27)

原料として、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例24と同様にして、標題化合物を得た。

収率：45.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.40 (1H, dd, $J=8.4, 1.8\text{ Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=8.4, 4.2\text{ Hz}$), 7.68 (1H, s),

8. 16 (1H, dd, $J=4.2, 1.2$ Hz), 8. 25 (2H, s), 10. 24 (1H, s), 11. 42 (1H, s).

例28: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-6-クロロ-2-ヒドロキシインドール-3-カルボキサミド (化合物番号28)

アルゴン雰囲気下、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)イソシアネート (255 mg, 1.0 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、6-クロロオキシインドール (184 mg, 1.1 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液、トリエチルアミン (0.3 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で精製して標題化合物の桃色固体 (172.2 mg, 40.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.97 (2H, s), 7.29 (1H, dd, $J=8.1, 2.1$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.88 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.38 (2H, s), 10.93 (1H, s).

例29: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシキノキサリン-2-カルボキサミド (化合物番号29)

原料として、3-ヒドロキシキノキサリン-2-カルボン酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 2.7%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.40-7.45 (2H, m), 7.69 (1H, td, $J=8.4, 1.5$ Hz), 7.90-7.93 (2H, m), 8.41 (2H, s), 11.64 (1H, s), 13.02 (1H, s).

例 30 : N- (4-クロロフェニル) -2-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-3-カルボキサミド (化合物番号 30)

本化合物は、市販化合物である。

販売元 : Sigma-Aldrich 社

カタログコード番号 : S83846-2

例 31 : 2-ヒドロキシ-N- (1-ナフチル) ベンズアミド (化合物番号 31)

本化合物は、市販化合物である。

販売元 : Maybridge 社

カタログコード番号 : RDR 01818

例 32 : 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N- (1-ナフチル) ベンズアミド (化合物番号 32)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 1-ナフチルアミンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 65.0%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.09 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.51-7.61 (4H, m), 7.85 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.96 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.99-8.05 (2H, m), 8.13 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 10.88 (1H, s), 12.31 (1H, s).

例 33 : 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N- (4-メトキシナフタレン-2-イル) ベンズアミド (化合物番号 33)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び 4-メトキシ-1-ナフチルアミンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率 : 84.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.99 (3H, s), 7.05 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.39–7.45 (1H, m), 7.48–7.54 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 10.54 (1H, s), 11.88 (1H, s).

例34: 2-アセトキシ-5-クロロ-N-(4-メトキシナフタレン-2-イル)ベンズアミド (化合物番号34)

原料として、2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸、及び4-メトキシ-1-ナフチルアミンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た (2-アセトキシ-5-クロロ安息香酸: *Eur. J. Med. Chem.*, 1996, 31, 861. 参照)。

収率: 39.9% 赤色固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.23 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.23 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.40 (1H, dt, $J=8.1, 1.2\text{ Hz}$), 7.50 (1H, dt, $J=8.1, 1.5\text{ Hz}$), 7.67 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 8.02 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 10.58 (1H, s).

例35: 2-(5-クロロ-2-ヒドロキシベンゾイル)アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号35)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-3-カルボン酸 エチルエステルを用いて例

16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：49.6%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.32 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.74 (4H, br), 2.63 (2H, br), 2.75 (2H, br), 4.30 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J=8.7, 3.0\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 12.23 (1H, s), 13.07 (1H, s).

例36：5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-(5-フェニルピラゾール-3-イル)ベンズアミド (化合物番号36)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3-アミノ-5-フェニルピラゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：9.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.98 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.01 (1H, s), 7.35 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.46 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 7.74-7.76 (2H, m), 8.19 (1H, s), 10.86 (1H, s), 12.09 (1H, s), 13.00 (1H, br s).

例37：5-ブロモ-N-(4,5-ジエチルオキサゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号37)

(1) 2-アミノ-4,5-ジエチルオキサゾール

プロピオン (1.03 g, 8.87 mmol) をエタノール (15 mL) に溶かし、シアナミド (0.75 g, 17.7 mmol) ナトリウムエトキシド (1.21 g, 17.7 mmol) を加え、室温で3.5時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラ

フィー（ジクロロメタン：メタノール＝9：1）で精製して標題化合物の黄色アモルファス（369.2mg, 29.7%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.04 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.06 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.20 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.43 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.15 (2H, s).

(2) 2-アセトキシ-5-ブロモ-N-(4, 5-ジエチルオキサゾール-2-イル) ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸、及び2-アミノ-4, 5-ジエチルオキサゾールを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物を得た（2-アセトキシ-5-ブロモ安息香酸：Eur. J. Med. Chem., 1996, 31, 861. 参照）。

収率：22.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.22 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.23 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.48 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.57 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.32 (1H, s), 11.40 (1H, br).

(3) 5-ブロモ-N-(4, 5-ジエチルオキサゾール-2-イル) -2-ヒドロキシベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-5-ブロモ-N-(4, 5-ジエチルオキサゾール-2-イル) ベンズアミドを用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：70.2%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 1.26 (3H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.52 (2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$), 2.

6.0 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 6.84 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J=8.7, 3.0$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=3.0$ Hz), 11.35 (1H, br), 12.83 (1H, br).

例38: 5-ブロモ-N-(4, 5-ジフェニルオキサゾール-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号38)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4, 5-ジフェニルオキサゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た (2-アミノ-4, 5-ジフェニルオキサゾール: *Zh. Org. Khim.*, 1980, 16, 2185. 参照)。

収率: 32.6%

融点: 188-189°C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 6.98 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.40-7.49 (6H, m), 7.53-7.56 (2H, m), 7.59-7.63 (3H, m), 8.01 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 11.80 (2H, brs).

例39: 5-ブロモ-N-[4, 5-ビス(フラン-2-イル)オキサゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号39)

(1) 2-アミノ-4, 5-ビス(フラン-2-イル)オキサゾール

フロイン (0.50 g, 2.60 mmol) をエタノール (15 ml) に溶かし、シアナミド (218.8 mg, 5.20 mmol)、ナトリウムエトキシド (530.8 mg, 7.80 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 → 1:2) で精製して標題化合物の黒褐色結晶 (175.0 mg, 31.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.59 (1H, dd, $J=3.3, 2.1\text{ Hz}$), 6.62 (1H, dd, $J=3.3, 2.1\text{ Hz}$), 6.73 (1H, dd, $J=3.3, 0.6\text{ Hz}$), 6.80 (1H, dd, $J=3.3, 0.9\text{ Hz}$), 7.05 (2H, s), 7.75–7.76 (2H, m).

(2) 5-ブロモ-N-[4, 5-ビス(フラン-2-イル)オキサゾール-2-イル]-2-ヒドロキシベンズアミド

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-4, 5-ビス(フラン-2-イル)オキサゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 12.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.65 (1H, dd, $J=3.6, 1.8\text{ Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=3.6, 1.8\text{ Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 6.92 (1H, dd, $J=3.6, 0.9\text{ Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=3.3\text{ Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.80 (1H, dd, $J=1.8, 0.9\text{ Hz}$), 7.84 (1H, dd, $J=1.8, 0.9\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 14.88 (2H, br).

例40: 2-ヒドロキシ-N-5-[(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物番号40)

(1) 2-アセトキシ-N-5-[(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル]ベンズアミド

原料として、*o*-アセチルサリチル酸クロリド、及び2-アミノ-5-[(トリフルオロメチル)-1, 3, 4-チアジアゾール]を用いて例2(1)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 51.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, δ): 2.23 (3H, s), 7.32 (1H, d, $J=8.0$, 1.2Hz), 7.45 (1H, td, $J=7.6$, 1.2Hz), 7.69 (1H, td, $J=8.0$, 2.0Hz), 7.87 (1H, dd, $J=8.0$, 2.0Hz), 13.75 (1H, brs).

(2) 2-ヒドロキシ-N-5-[(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ベンズアミド

原料として、2-アセトキシ-N-5-[(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ベンズアミドを用いて例2(2)と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 92.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.00 (1H, td, $J=8.0$, 0.8Hz), 7.06 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.51 (1H, ddd, $J=8.4$, 7.6, 2.0Hz), 7.92 (1H, dd, $J=8.0$, 1.6Hz), 12.16 (1H, br).

例41: 5-ブロモ-2-ヒドロキシ-N-[5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]ベンズアミド (化合物番号41)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び2-アミノ-5-(トリフルオロメチル)-1,3,4-チアジアゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 80.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.01 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J=8.7$, 2.7Hz), 7.97 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

例42: 5-クロロ-N-(2-クロロピリジン-4-イル)-2-ヒドロキシ

ベンズアミド (化合物番号 4 2)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び4-アミノ-2-クロロピリジンを
用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：12.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.04 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.21 (1H, dd, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 8.74 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 10.62 (1H, s), 11.57 (1H, s).

例 4 3 : 5-クロロ-N-(6-クロロ-4-メトキシピリミジン-2-イル)-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 4 3)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノ-6-クロロ-4-メトキシピリミジンを
用いて例 1 6 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：2.2%、白色固体

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.86 (3H, s), 6.85 (1H, s), 7.01 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=3.0\text{ Hz}$), 11.08 (1H, s), 11.65 (1H, s).

例 4 4 : 2-アセトキシ-5-クロロ-N-(インドール-2-イル)ベンズアミド (化合物番号 4 4)

原料として、2-アセトキシ-5-クロロサリチル酸、及び2-アミノインドールを用いて例 2 4 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：13.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.20 (3H, s), 6.41 (1H, t, $J=2.1\text{ Hz}$), 7.27-7.36 (4H, m), 7.63 (1H, dd, J

= 8.7, 2.7 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.93 (1H, s), 10.21 (1H, s), 11.04 (1H, s).

例45: 7-[(2-アセトキシベンゾイル) アミノ] インドール-3-カルボン酸 エチルエステル (化合物番号45)

本化合物は、市販化合物である。

販売元: Peakdale社

カタログコード番号: PFC-0448

例46: 5-クロロ-2-ヒドロキシ-N-(キノリン-3-イル) ベンズアミド (化合物番号46)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び2-アミノキノリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 4.3%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.07 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz), 7.61 (1H, dt, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.70 (1H, dt, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.98 (2H, d, J = 3.0 Hz), 8.01 (1H, s), 8.82 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.80 (1H, s), 11.74 (1H, s).

例47: N-(9-エチルカルバゾール-3-イル) -5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号47)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3-アミノ-9-エチルカルバゾールを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 64.6%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.33 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.46 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.04 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.

2.1 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.45–7.52 (2H, m), 7.64–7.65 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J=8.4, 1.9$ Hz), 8.11–8.15 (2H, m), 8.49 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 10.55 (1H, s), 12.22 (1H, s).

例48：2-アセトキシ- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド (化合物番号95)

原料として、*o*-アセチルサリチル酸クロリド、及び3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例2 (1) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：84.2%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.36 (3H, s), 7.19 (1H, d, $J=8.0, 1.2$ Hz), 7.39 (1H, td, $J=7.6, 1.2$ Hz), 7.57 (1H, ddd, $J=8.0, 7.6, 1.6$ Hz), 7.65 (1H, s), 7.83 (1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz), 8.11 (2H, s), 8.31 (1H, s).

例49：N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号48)

原料として、2-アセトキシ- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミドを用いて例2 (2) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：45.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.96–7.02 (2H, m), 7.45 (1H, ddd, $J=8.0, 7.2, 1.6$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.87 (1H, dd, $J=8.0, 1.6$ Hz), 8.46 (2H, s), 10.80 (1H, s), 11.26 (1H, s).

例50：N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号49)

原料として、5-フルオロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：58.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.04 (1H, d d d, $J=9.0, 4.5, 1.2\text{ Hz}$), 7.30-7.37 (1H, m), 7.66 (1H, d d d, $J=9.0, 3.3, 1.2\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.46 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.21 (1H, b r s).

例51：N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号50)

原料として、5-クロロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：85.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.05 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d d, $J=8.7, 2.7\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.45 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.39 (1H, s).

例52：N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアミド(化合物番号51)

原料として、5-ブロモサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：88.5%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.98 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.59 (1H, d d, $J=8.8, 2.8\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.98

(1H, d, $J = 2.8 \text{ Hz}$), 8.43 (2H, s), 10.82 (1H, s), 11.37 (1H, s).

例53: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド (化合物番号52)

原料として、5-ヨードサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 62.2%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.86 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 7.74 (1H, dd, $J = 8.7, 2.4 \text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J = 2.1 \text{ Hz}$), 8.84 (2H, s), 10.82 (1H, s), 11.41 (1H, s).

例54: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド (化合物番号53)

原料として、5-ニトロサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 57.2%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.18 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.86 (1H, s), 8.31 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0 \text{ Hz}$), 8.45 (2H, s), 8.70 (1H, d, $J = 3.0 \text{ Hz}$), 11.12 (1H, s).

例55: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-シアノー-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号54)

原料として、5-シアノサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 16.6%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.15 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.86 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.43 (2H, s), 10.93 (1H, s), 12.00 (1H, br s).

例56: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-メチルベンズアミド (化合物番号55)

原料として、5-メチルサリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 54.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.92 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J=8.7, 1.8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 7.82 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.80 (1H, s), 11.14 (1H, s).

例57: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(1, 1-ジメチル)エチル-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号56)

原料として、5-[(1, 1-ジメチル)エチル]サリチル酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 53.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.30 (9H, s), 6.96 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.46 (2H, s), 10.80 (1H, s), 11.12 (1H, s).

例58: 5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]

-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号78)

(1) 5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸 メチルエステル

5-アセチルサリチル酸 メチルエステル (13.59 g, 70 mmol)、ベンジルブロミド (17.96 g, 105 mmol)、炭酸カリウム (19.35 g, 140 mmol)、メチルエチルケトン (350 mL) の混合物を8時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣に2規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して、標題化合物の白色固体 (14.20 g, 71.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2.58 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.27 (2H, s), 7.07 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.26–7.43 (3H, m), 7.47–7.50 (2H, m), 8.07 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

(2) 5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸

5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸 メチルエステル (5.69 g, 20 mmol) をメタノール (20 mL)、テトラヒドロフラン (20 mL) の混合溶媒に溶解し、2規定水酸化ナトリウム (11 mL) を滴下し、8時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に2規定塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をイソプロピルエーテルで洗浄して、標題化合物の白色固体 (4.92 g, 91.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.55 (3H, s), 5.32 (2H, s), 7.30–7.43 (4H, m), 7.49–7.52 (2H, m), 8.09 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 8.22 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

(3) 5-アセチル-2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス (トリフルオロ

メチル) フェニル] ベンズアミド

原料として、5-アセチル-2-ベンジルオキシ安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例24と同様の操作を行い、標題化合物の微黄緑色固体(5. 47 g, 63. 1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2. 57 (3H, s), 7. 11 (1H, d, $J=8. 7\text{ Hz}$), 7. 86 (1H, s), 8. 05 (1H, dd, $J=8. 4$, 2. 1 Hz), 8. 44 (1H, d, $J=2. 1\text{ Hz}$), 8. 47 (2H, s), 10. 96 (1H, s), 11. 97 (1H, br s).

(4) 5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミドの製造

5-アセチル-2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] ベンズアミド(602 mg, 1. 25 mmol)、5%パラジウム炭素(60 mg)にエタノール(6 mL)、テトラヒドロフラン(72 mL)を加え、室温で30分間水素添加した。不溶物を濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣をn-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、標題化合物の白色固体(230 mg, 47. 0%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2. 59 (3H, s), 5. 35 (2H, s), 7. 32-7. 36 (3H, m), 7. 43 (1H, d, $J=8. 7\text{ Hz}$), 7. 52-7. 55 (2H, m), 7. 82 (1H, s), 8. 16 (1H, dd, $J=8. 7$, 2. 4 Hz), 8. 25 (1H, d, $J=2. 4\text{ Hz}$), 8. 31 (2H, s), 10. 89 (1H, s).

例59: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシエチル) ベンズアミド(化合物番号57)

5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド(50. 5 mg, 0. 13 mmol)をエタノール(2

mL) に懸濁し、水素化ホウ素ナトリウム (23.6 mg, 0.62 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をイソプロピルエーテル/n-ヘキサンで懸濁洗浄して標題化合物の白色粉末 (39.7 mg, 78.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.34 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.71 (1H, q, $J=6.3\text{ Hz}$), 5.18 (1H, br s), 6.97 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.48 (2H, s), 10.85 (1H, s), 11.32 (1H, s).

例60: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-[(1-メトキシイミノ)エチル]ベンズアミド (化合物番号58)

5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシベンズアミド (100.0 mg, 0.26 mmol) をエタノール (3 mL) に溶かし、ピリジン (45 μ l, 0.56 mmol)、*O*-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (25.8 mg, 0.31 mmol) を加え、1時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1) で精製して標題化合物の白色結晶 (102.1 mg, 95.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.19 (3H, s), 3.91 (3H, s), 7.05 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.77 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.47 (2H, s), 10.87 (1H, s), 11.48 (1H, s).

例61: 5-[(1-ベンジルオキシイミノ)エチル]-N-[3, 5-ビス(ト

リフルオロメチル) フェニル] - 2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 59)

原料として、5-アセチル-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-ヒドロキシベンズアミド、及びO-ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて例60と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 79.9%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.24 (3H, s), 5.20 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.29-7.47 (5H, m), 7.76 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.46 (2H, s), 10.87 (1H, s), 11.47 (1H, s).

例62: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] - 5-(2, 2-ジシアノエテン-1-イル) - 2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号 60)

(1) 5-(2, 2-ジシアノエテン-1-イル) - 2-ヒドロキシ安息香酸

マロノニトリル (132 mg, 2 mmol) をエタノール (6 mL) に溶解し、5-ホルミルサリチル酸 (332 mg, 2 mmol) を加え、氷浴で冷却した後、ベンジルアミン (0.1 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。析出した黄色結晶をろ取し、再結晶 (エタノール) して標題化合物の淡黄色固体 (139.9 mg, 32.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.12 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.09 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.41 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

(2) N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] - 5-(2, 2-ジシアノエテン-1-イル) - 2-ヒドロキシベンズアミド

原料として、5-(2, 2-ジシアノエテン-1-イル) - 2-ヒドロキシ安息香酸、及び3, 5-ビス(トリフルオロメチル) アニリンを用いて例16と同

様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：9.1%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.13 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 8.04 (1H, dd, $J=9.0, 2.4\text{ Hz}$), 8.36 (1H, s), 8.38 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.43 (2H, s), 11.43 (1H, s).

例63: 3-({N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-ヒドロキシフェニル)-2-シアノアクリル酸 メチルエステル (化合物番号62)

(1) 5-[(2-シアノ-2-メトキシカルボニル)エテン-1-イル]-2-ヒドロキシ安息香酸

5-ホルミルサリチル酸 (332mg, 2mmol)、シアノ酢酸メチルエステル (198mg, 2mmol)、酢酸 (6mL) の混合物にトリエチルアミン (0.2ml) を加え、5時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を水にあげ、析出した結晶をろ取し、再結晶 (n-ヘキサン) して標題化合物の淡黄色固体 (327.7mg, 66.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.85 (3H, s), 7.15 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.20 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.37 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

(2) 3-({N-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-ヒドロキシフェニル)-2-シアノアクリル酸 メチルエステル

原料として、5-[(2-シアノ-2-メトキシカルボニル)エテン-1-イル]-2-ヒドロキシ安息香酸、及び3,5-ビス(トリフルオロメチル)アニリンを用いて例16と同様の操作を行い、標題化合物を得た

収率 66.3%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.85 (3H, s), 7.15 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.20 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.37 (1H, s), 8.66 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

例64: 3-({N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-ヒドロキシフェニル)-2-シアノアクリル酸 (化合物番号61)

3-({N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイル}-4-ヒドロキシフェニル)-2-シアノアクリル酸 メチルエステル (50 mg, 0.11 mmol) をエタノール (5 mL) に溶解し、2規定水酸化ナトリウム (0.11 mL, 0.22 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を希塩酸にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣を再結晶 (酢酸エチル) して標題化合物の淡黄色固体 (13.5 mg, 30.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.12 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.94 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$), 8.38 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.45 (2H, s), 9.87 (1H, s), 11.41 (1H, s).

例65: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエテン-1-イル)ベンズアミド (化合物番号63)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド (475 mg, 1 mmol)、スチレン (130 mg, 1.25 mmol)、酢酸パラジウム (4.5 mg, 0.02 mmol)、トリス(オルトトリル)ホスフィン (12.2 mg, 0.04 mmol)、ジイソプロピルアミン (388 mg, 3 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) の混合物を8時間加熱還流した。冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー（ヘキサンーイソプロピルエーテル：2／1→1／1）で精製して標題化合物の淡黄色固体（173mg，38.3%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.04 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.20–7.29 (3H, m), 7.38 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.72 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.86 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.49 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.33 (1H, br s).

例66：N-[3,5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル]ー2-ヒドロキシー5-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンズアミド（化合物番号66）

N-[3,5-ビス（トリフルオロメチル）フェニル]ー2-ヒドロキシー5-ヨードベンズアミド（950mg，2mmol）、トリメチルシリルアセチレン（246mg，2.5mmol）をトリエチルアミン（2mL）及びN，N-ジメチルホルムアミド（4mL）に溶解し、アルゴン雰囲気下にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（23mg，0.02mmol）、沃化第一銅（4mg，0.02mmol）を添加し、次いで40℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチル（100mL）及び1規定クエン酸（100mL）にあけて攪拌し、次いでセライト濾過した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=19：1）で精製して淡橙色固体を得た。これをn-ヘキサンで結晶化して標題化合物の白色結晶（286mg，32.1%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0.23 (9H, s), 7.00 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.54 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.46 (2H, s), 10.86 (1H, s), 11.69 (1H, s).

例67: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-エチニル-2-ヒドロキシベンズアミド (化合物番号64)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-[(トリメチルシリル)エチニル]ベンズアミド (233 mg, 0.5 mmol) をメタノール (1 mL) に溶解し2規定水酸化ナトリウム (1 mL) を添加し、次いで室温で1時間攪拌した。反応混合物を2規定塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール-水で晶析して標題化合物の灰白色結晶 (67 mg, 35.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 4.11 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J=8.4, 2.1\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.46 (2H, s), 8.46 (2H, s), 10.86 (1H, s), 11.62 (1H, s).

例68: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(フェニルエチニル)ベンズアミド (化合物番号65)

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド、及びフェニルアセチレンを用いて例66と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.06 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.42-7.46 (3H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.64 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 7.86 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.48 (2H, s), 10.94 (1H, s), 11.64 (1H, br s).

例69: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシビフェニル-3-カルボキサミド (化合物番号67)

N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド (200 mg, 0.42 mmol)、を1, 2-ジメトキシエタン (3 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (16 mg, 0.0014 mmol) を添加し、室温で5分間攪拌した。次いでジヒドロキシフェニルボラン (57 mg, 0.47 mmol) 及び1M炭酸ナトリウム (1.3 mL) を添加し、次いで2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後 希塩酸にあけて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=6:1→3:1) で精製して標題化合物の白色結晶 (109 mg, 61.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.12 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.33-7.38 (1H, m), 7.48 (2H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.67-7.70 (2H, m), 7.79 (1H, dd, $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$), 7.87 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.49 (2H, s), 10.92 (1H, s), 11.41 (1H, s).

例70: N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5- (2-フェネチル) ベンズアミド (化合物番号68)

原料として、N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5- (フェニルエチニル) ベンズアミドを用いて例58 (4) と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率: 86.2%

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.88 (4H, s), 6.93 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.15-7.34 (6H, m), 7.76 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 8.47 (2H, s), 10.79 (1H, s), 11.15 (1H, s).

例 71 : N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5- (トリフルオロメチル) ベンズアミド (化合物番号 69)

原料として、2-ヒドロキシ-5- (トリフルオロメチル) 安息香酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た (2-ヒドロキシ-5- (トリフルオロメチル) 安息香酸 : Chem. Pharm. Bull, 1996, 44, 734. 参照)。

収率 : 44.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 7.17 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$) 7.72-7.75 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.17 (2H, s), 8.35 (1H, s) 11.88 (1H, s).

例 72 : N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5- (ペンタフルオロエチル) ベンズアミド (化合物番号 70)

原料として、2-ヒドロキシ-5- (ペンタフルオロエチル) 安息香酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、標題化合物を得た (2-ヒドロキシ-5- (ペンタフルオロエチル) 安息香酸 : Chem. Pharm. Bull, 1996, 44, 734. 参照)。

収率 : 65.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ) : 7.19 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$) 7.70 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.17 (2H, s), 8.37 (1H, s), 11.92 (1H, s).

例 73 : N- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5- (ピロール-1-イル) ベンズアミド (化合物番号 71)

原料として、2-ヒドロキシ-5- (ピロール-1-イル) 安息香酸、及び 3, 5-ビス (トリフルオロメチル) アニリンを用いて例 16 と同様の操作を行い、

標題化合物を得た。

収率：57.8%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6.27 (2H, dd, $J=2.4, 1.8\text{ Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.29 (2H, dd, $J=2.4, 1.8\text{ Hz}$), 7.66 (1H, dd, $J=9.0, 2.7\text{ Hz}$), 7.86 (1H, s), 7.98 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.47 (2H, s), 10.89 (1H, s), 11.24 (1H, s).

例74: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(チオフェン-2-イル)ベンズアミド (化合物番号72)

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド、及び2-チオフェンボロン酸を用いて例69と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.08 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=5.4, 3.6\text{ Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=3.6, 1.2\text{ Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=5.1, 0.9\text{ Hz}$), 7.75 (1H, dd, $J=8.4, 2.4\text{ Hz}$), 7.59 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.48 (2H, s), 10.91 (1H, s), 11.38 (1H, s).

例75: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-(チオフェン-3-イル)ベンズアミド (化合物番号73)

原料として、N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシ-5-ヨードベンズアミド、及び3-チオフェンボロン酸例69と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

収率：38.7%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.06 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.

5.7 (1H, dd, $J=4.8, 1.5$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J=4.8, 3.0$ Hz), 7.81–7.84 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.49 (2H, s), 10.90 (1H, s), 11.33 (1H, s).

例76: N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-ヒドロキシー-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンズアミド (化合物番号75)

(1) 2-ベンジルオキシ-5-(2-ブロモアセチル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド

5-アセチル-2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (4.81 g, 10 mmol) を THF (30 ml) に溶解し、フェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド (3.75 g, 10 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を亜硫酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、再結晶 (酢酸エチル/ヘキサン) して標題化合物の白色固体 (2.39 g, 42.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 4.91 (2H, s), 5.36 (2H, s), 7.32–7.35 (3H, m), 7.47 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.52–7.56 (2H, m), 7.82 (1H, s), 8.21 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$ Hz), 8.29 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.31 (2H, s), 10.91 (1H, s).

(2) 2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-5-(2-メチルチアゾール-4-イル)ベンズアミド

2-ベンジルオキシ-5-(2-ブロモアセチル)-N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ベンズアミド (280 mg, 0.5 mmol)、チ

オアセタミド (41 mg, 0.55 mmol)、炭酸水素ナトリウム (50 mg, 0.60 mmol)、エタノール (15 mL) の混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を水にあげ、炭酸水素ナトリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製して標題化合物の白色固体 (181 mg, 67.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.72 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.33–7.36 (3H, m), 7.40 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.54–7.57 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.12 (1H, dd, $J=8.7, 2.1\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.31 (2H, s), 10.86 (1H, s).

(3) N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-(2-メチルチアゾール-4-イル) ベンズアミド

2-ベンジルオキシ-N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -5-(2-メチルチアゾール-4-イル) ベンズアミド (160 mg, 0.3 mmol)、10% Pd-C (240 mg) をエタノール (10 mL) に溶かし、水素雰囲気下3.5時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧留去して標題化合物の白色固体 (103.4 mg, 79.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.72 (3H, s), 7.08 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.83 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.01 (1H, dd, $J=8.7, 2.4\text{ Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 8.50 (2H, s), 10.96 (1H, s), 11.40 (1H, s).

例77: N-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -2-ヒドロキシ-5-(イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) ベンズアミド (化合物番号75)